SÉRIE A, N° 1147

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Claude DREUX

PREMIÈRE THÈSE

Étude physico-chimique et chimique de composés hétérocycliques dérivant de la thiazolidine

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 13 Décembre 1966, devant la Commission d'examen

MM. WIEMANN *Président*

SOUCHAY
GIRARD
LECOMTE
} *Examinateurs*

SÉRIE A, N° 1147

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Claude DREUX

PREMIÈRE THÈSE

Étude physico-chimique et chimique de composés hétérocycliques dérivant de la thiazolidine

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 13 Décembre 1966, devant la Commission d'examen

MM. WIEMANN — *Président*

SOUCHAY
GIRARD
LECOMTE — *Examinateurs*

UNIV. LEIDEN BIBL.

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen :

M. ZAMANSKY

Professeurs

MM.	PRENANT	T Anatomie & histologie comparée
	GRASSE	T Evolution des êtres organisés
	PREVOST	T Chimie organique
	WYART	T Minéralogie & cristallographie
	TEISSIER	T Zoologie
	AUGER	T Physique quantique & relativité
	MONNIER	T Physiologie générale
	PIVETEAU	T Paléontologie
	ROCARD	T Physique E.N.S.
	CARTAN	T Mathématiques E.N.S.
	LAFFITTE	T Chimie générale
	N...	T Géométrie supérieure
	COULOMB	T Physique du globe
Mlle	COUSIN	T Biologie animale SPCN
MM.	CHRETIEN	T Chimie minérale
	BOCQUET	T Zoologie
	KASTLER	T Physique E.N.S.
	EPHRUSSI	T Génétique
	GAUTHERET	T Biologie végétale CPEM
	LUCAS R.	Recherches physiques
	THOMAS A.	T Biologie cellulaire
	MORAND	T Physique enseignement
	SOLEILLET	T Physique CPEM
	FORTIER	T Mécanique expérimentale des fluides
	DRACH	T Zoologie
	QUENEY	T Météorologie & dynamique de l'atmosphère
	GALLIEN	T Embryologie
	EICHHORN	T Botanique
	DE CUGNAC	T Biologie végétale SPCN
Mlle	CAUCHOIS	T Chimie physique
MM.	THELLIER	T Physique du globe
	PONCIN	T Mécanique générale
	DUBREIL	T Arithmétique & théorie des nombres
	QUELET	T Chimie organique
	CAGNIARD	T Géophysique appliquée
	CHAMPETIER	T Chimie macromoléculaire
	CUVILLIER	T Micropaléontologie
	JUNG	T Géologie
	TRILLAT	T Microscopie & diffraction électronique
	WIEMANN	T Chimie organique & structurale
	VASSY	T Physique de l'atmosphère
	DESTOUCHES	T Théorie physique
	AMIEL	T Chimie générale
	HOCART	T Minéralogie & cristallographie
	MATHIEU J.P.	T Physique optique
	COUTEAUX	T Cytologie
	CHOQUET	T Théorie des fonctions & topologie
	FELDMANN	T Biologie végétale marine
	JOST	T Physiologie comparée
	FORTET	T Calcul des probabilités & physique mathématiques
	SCHWARTZ	T Calcul différentiel & intégral
	CHOUARD	T Physiologie végétale
	MALAVARD	T Aviation (technique aéronautique)
	BRELOT	T Analyse supérieure
	NORMANT	T Synthèse organique
	BENARD	T Chimie appliquée
	DUGUE	T Statistique mathématique
	SOULAIRAC	T Psychophysiologie
	ULRICH	T Physiologie végétale appliquée
	KIRRMANN	T Théories chimiques
	CHADEFAUD	T Botanique
Mlle	LE BRETON	T Physiologie de la nutrition
MM.	LELONG	T Application de l'analyse à la géométrie
	DEVILLERS	T Anatomie & histologie comparées
	EHRESMANN	T Topologie algébrique
	FRANÇON	T Physique SPCN
	GLANGEAUD	T Géographie physique, géologie dynamique
	DODEMENT	T Mathématiques MGP
	PISOT	T Technique mathématique de la physique
	ROCH	T Géologie
	SCHATZMANN	T Astrophysique
	TERMIER	T Géologie générale
	ZAMANSKY	T Mathématiques générales
	LENNUIER	T Physique MGP
	ROUTHIER	T Géologie appliquée
Mme	TONNELAT	T Physique théorique
MM.	DIXMIER	T Mathématiques MPC
	SOUCHAY	T Chimie générale
	AIGRAIN	T Electrotechnique
	BRUSSET	T Chimie systématique
	LEVY	T Physique théorique des hautes énergies
Mme	CHAIX	T Chimie biologique
Mme	HUREL PY	T Biologie végétale CPEM
MM.	PANNETIER	T Chimie générale I
	BRUN	T Mécanique des fluides I
Mme	DUBREIL	T Mathématiques (Agrégation)
Mme	LELONG	T Mathématiques II E.N.S.
MM.	BELLAIR	T Géologie SPCN
	COTTE	T Physique électricité
	DUBOIS J.E.	T Chimie organique physique
	LAMOTTE	T Zoologie E.N.S.
	OLMER	T Energétique générale
	GAUTHIER	T Mécanique appliquée
	BARCHEWITZ	T Chimie physique
	BROSSEL	T Physique atomique
	BUSER	T Physiologie comparée
	CAMUS	T Physiologie végétale
	CURIEN	T Minéralogie & cristallographie
	POSSOMPES	T Zoologie
	PULLMANN	T Chimie quantique
	TEILLAC	T Physique nucléaire & radio-activité
	VILLE	T Econométrie
	WILLEMART	T Chimie CPEM
	FREYMANN	T Recherches physiques
	ROLLET	T Chimie minérale
Mlle	JOSIEN	T Chimie SPCN
MM.	CHEVALLEY	T Géométrie algébrique & théorie des groupes
	GERMAIN	T Mécanique théorique des fluides
	LUCAS G.	T Géologie
	ALLARD	T Chimie physique
	BERTHELOT	T Physique des particules fondamentales
	BRICARD	T Météorologie
Mme	ALBE-FESSARD	T Psycho-physiologie
MM.	JULIA	T Etude des molécules naturelles complexes
	MAGAT	T Physico-chimie des rayonnements
Mlle	QUINTIN	T Electrochimie
MM.	MONOD	T Chimie du métabolisme
	DE POSSEL	T Analyse numérique
	CHARLOT	T Chimie analytique
MM.	CHATELET	T Chimie CPEM
	MATTLER	T Physique SPNC
	BOUISSIERES	T Radiochimie
Mme	COUTURE	T Thermodynamique & mécanique physique
MM.	FRANC	T Biologie animale CPEM
	SCHNELL	T Botanique tropicale
	STOLKOWSKI	T Physiologie générale
	ACHER	T Chimie biologique
	BAUDOIN	T Biologie animale CPEM
	BEAUMONT	Biologie animale SPCN
	BLAMONT	Géophysique ionosphère
	BOUREAU	T Botanique
	CURIE D.	Physique MGP
	DURAND DELGA	T Géologie
	HELLER	T Physiologie végétale
	TORTRAT	T Calcul des probabilités
	CAILLEUX	T Géologie SPCN
	MAGNAN	Physique électricité
	DAUDEL	T Mécanique ondulatoire
Mlle	FOURCROY	Biologie végétale SPCN
Mme	CHOQUET BRUHAT	Mécanique analytique & mécanique céleste
Mlle	VEIL	T Physiologie générale
MM.	LWOFF	T Microbiologie
	SIESTRUNCK	T Mécanique physique & expérimentale
	CABANNES	T Mécanique générale
	CAIRE	T Géographie physique & géologie dynamique
	COMOLET	Mécanique des fluides
	DELLOUE	T Physique de l'exosphère
	HOUILLON	Biologie animale CPEM
	OLIVIER	Anthropologie
	SAMUEL	T Mathématiques (E.N.S. Jeunes filles)
	THIRY	T Mécanique céleste
	ABELES	T Physique SPCN
	AMAT	T Thermodynamique
	AUBOIN	T Géologie
Mme	BENOIT-GUEUTAL	T Physique nucléaire & radio-activité
MM.	BOUGIS	Biologie végétale marine Villefranche s/Mer
	RIGAUDY	T Chimie SPCN
	COLLONGUES	Chimie CPEM
	DUBERT	Biochimie
	NOZIERES	Physique générale
	CADIOT	Chimie organique
	IVANOFF	Océanographie physique
	FRANÇOIS	Zoologie
	TALBOT	Génie chimique
Mme	NOUGAREDE	Botanique
MM.	BRUHAT	T Mathématique MPC
	FOURNET	Electricité générale
	DEHEUVELS	T Mathématiques propédeutique
	FURON	T Géologie SPCN
Mme	GANS	T Génétique
MM.	GENEVES	Biologie végétale CPEM
	HUPE	T Pétrographie
	HOLLANDE	T Biologie générale
	LIONS	T Analyse numérique
	MAITTE	T Chimie organique
	NICOLAS	Géologie appliquée
	PANIGEL	Biologie générale
	RAVIER	T Pétrographie
	MOREL F.	T Physiologie comparée
	ROSEAU	T Mécanique théorique des fluides
	ROUBINE	Electronique E.S.E.
	SILBER	T Chimie CPEM
	UEBERSFELD	T Electronique
		T Théories physiques
	HERVE	T Mathématiques
Mme	PECKER-WIMEL	T Astrophysique
MM.	BALKANSKI	Physique MPC
	LE CORRE	T Electricité
	NATAF	T Physique nucléaire & radio-activité
	ECHALIER	Biologie animale CPEM
	BARRAUD	T Physique CPEM
	DARS	Géologie structurale & appliquée
	CAMEFORT	T Botanique (agrégation)
	VICHNIEWSKY	T Mécanique industrielle
	SIGWALT	T Chimie SPCN
	BLAQUIERE	Electronique
	BARUCH	Physique propédeutique
	ARNOUS	T Physique théorique
	SLONIMSKI	Génétique
	MALLIAVIN	T Mathématiques propédeutique
	GAUDEMAR	Chimie propédeutique
	BROUSSE	T Mécanique théorique
	ROSCH	T Astronomie
	GUY	T Physique expérimentale
	LAZARD	Mathématiques MPC
	MOREL P.	Physique MPC
	ARSAC	Programmation
	LEFEBVRE	Chimie MPC
	BOK	Physique propédeutique
	CHAPEVILLE	Biochimie
	BENOIT	Physique CPEM
	RIO	Chimie CPEM
	JAUZEIN	Géologie E.N.S.
	PREVOST G.	Biologie végétale CPEM
	FAVARD P.	Biologie animale CPEM
Mme	CHARNIAUX-COTTON	Evolution des êtres organisés
Mlle	FICINI	Chimie CPEM
MM.	LEQUEUX	Astronomie
	COHEN TANNOUDJI	Physique atomique
	TAVERNIER	Physique CPEM
	DURAND Michel	Biologie animale SPCN
	PASCAUD	Physiologie
Mme	PETIT	Biologie animale CPEM
MM.	CAGNAC	Physique agrégation
	FALK-VAIRANT	Physique nucléaire
	KRASNER	T Mathématiques
	BENZECRI	T Statistiques
	VINH MAU	Physique MGP
	DUQUESNES	Physique CPEM
	SCHUTZENBERGER	Programmation
	TREMILLON	Chimie MPC
	FAYARD	Chimie MPC
	BUVET	Chimie CPEM
	AUTHIER	Physique MPC
	PICINBONO	T Physique CPEM
	BONNEFILLE	Electrotechnique
Mme	PUISEUX DAO	Biologie végétale

Secrétaire Général

R. POULLAIN

A Monsieur Jean LECOMTE

Membre de l'Institut
Directeur de Recherches au Centre National
de la Recherche Scientifique,

qui m'a suivi et conseillé dans la Recherche
et qui m'honore profondément en acceptant
de juger ce travail

A Monsieur Joseph WIEMANN

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris,

qui me fait l'honneur de présider
le Jury de cette thèse après m'avoir
prodigué ses précieux conseils.

A Monsieur Pierre SOUCHAY

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris,

A Monsieur Maurice-Louis GIRARD

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,

qui ont accepté de juger ces recherches.

Hommage respectueux et reconnaissant.

A Monsieur Maurice-Louis GIRARD

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien-Chef de l'Hôpital Lariboisière,

qui n'a cessé depuis le début de mon internat de me prodiguer des preuves de confiance et d'amitié, me choisissant comme Chef de Laboratoire et Assistant et me guidant vers la carrière hospitalière et universitaire. C'est grâce à son soutien et à ses précieux conseils que j'ai pu persévérer dans ce travail de recherche qu'il m'a confié et appris à aimer.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de mon affection et de mon profond et respectueux attachement.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546003_0062

A Monsieur Pierre SOUCHAY

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris,

qui a bien voulu me faire bénéficier de ses précieux conseils, de ses grandes connaissances, et qui m'a toujours accueilli dans son laboratoire avec infiniment de bienveillance.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Qu'il veuille bien transmettre à ses collaborateurs, et particulièrement à Monsieur M.-B. FLEURY, mes remerciements sincères pour l'aide amicale qu'ils m'ont apportée.

A la mémoire de mon père,

A ma mère,

A ma femme,

A mes enfants,

A mes amis.

En témoignage de profonde affection.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 15

CHAPITRE I - SYNTHESE DE DERIVES DE LA THIAZOLIDINE SUBSTITUES EN 2, 3 et 5 21

I - THIOXO-2 THIAZOLIDINES 21

II - DIOXO-2-4 THIAZOLIDINES 26

III - IMINO-2 OXO-4 THIAZOLIDINES 28

IV - OXO-4 THIAZOLIDINES 29

CHAPITRE II - REACTIVITE DE LA POSITION 2 ET TAUTOMERIE 2-3 30

I - ETUDE DE LA TAUTOMERIE 2-3 30

A - Etude potentiométrique 31
B - Préparation de dérivés alcalins de la rhodanine et de la thioxo-2 hydantoïne 33
C - Influence du groupement C = S sur les spectres I. R. et U. V. des dérivés de la thiazolidine 34

II - REDUCTIBILITE DU GROUPEMENT C = S 40

A - Réduction par voie chimique 40
B - Réductibilité par voie électrochimique 43

III - REACTIONS SUR LE GROUPEMENT C = S : ADDITIONS ET SUBSTITUTIONS 63

A - Réactions d'addition 63
B - Réactions avec départ de l'atome fixé en 2 69

IV - REACTIONS INTERESSANT LA POSITION 3 72

Pages

CHAPITRE III - REACTIVITE DE LA POSITION 5 ET TAUTOMERIE 4-5 75

I - ETUDE DE LA TAUTOMERIE 4-5 76

A - Spectres U.V. des dérivés de la thiazolidine substitués en 3 76
B - Etude potentiométrique des dérivés de la thiazolidine substitués en 3 78

II - POLAROGRAPHIE DES DERIVES DE LA THIAZOLIDINE SUBSTITUES EN 5 81

A - Réductibilité de la double liaison en 5 81
B - Influence du substituant en 5 sur la réductibilité du C = S en 2 83

III - DERIVES NITROSES EN 5 85

A - Synthèse des dérivés nitrosés des rhodanines 85
B - Structure des nitroso-5 rhodanines 86
C - Polarographie et réduction à E fixé des nitroso-5 rhodanines 88

CHAPITRE IV - REACTIONS AVEC COUPURE DE L'HETEROCYCLE 95

I - COUPURE DE L'HETEROCYCLE EN MILIEU ALCALIN .. 95

II - POSSIBILITES D'ETUDE DE LA COUPURE DE L'HETEROCYCLE EN MILIEU ALCALIN,PAR VOIE ELECTROCHIMIQUE 97

III - ETUDE CINETIQUE DE LA COUPURE HYDROLYTIQUE DE RHODANINES (DANS DIFFERENTES CONDITIONS) 98

A - Technique d'étude 98
B - Hydrolyse par la soude à différents titres et différentes températures 99
C - Hydrolyse par des solutions tampon glycine-soude de pH 8,5 à 12 100
D - Hydrolyse par divers agents alcalins 102

CHAPITRE V - INTERET DE LA SPECTROGRAPHIE INFRA-ROUGE DANS L'ETUDE DES DERIVES DE LA THIAZOLIDINE 105

I - ABSORPTION DUE AU C = O 105

II - ABSORPTION DUE AU C = S EN 2 107

III - " " AU GROUPEMENT THIOUREIDE 109

IV - " " AUX GROUPEMENTS N – H, N – R (ou N – Ar) et C – N 111

Pages

V - ABSORPTION DUE A C = N 112

VI - " " A C = C 113

VII - " " A C = S 113

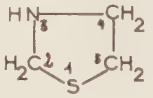
VIII - " " A DES GROUPEMENTS PARTICULIERS 114

IX - CONCLUSIONS 115

CONCLUSIONS GENERALES 123

INTRODUCTION

Parmi les dérivés du tétrahydrothiazole ou thiazolidine (I), un groupe particulièrement intéressant est constitué par les composés qui comportent, réunis ou isolément, un groupement C = NH, C = O ou C = S en 2 et un groupement C = O en 4.



(I)

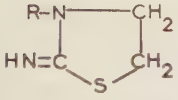
1/ Les dérivés substitués a l'azote en 3 sont à citer en premier, car ils confèrent au cycle une stabilité souvent nécessaire à la réalisation d'autres réactions. Ainsi, la plupart des travaux publiés jusqu'alors portent sur ces dérivés N-substitués par des groupements alcoylés ou arylés.

2/ Les dérivés substitués en 2

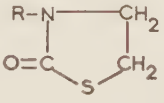
a) soit par un groupement NH : Imino-2 thiazolidines (II)

b) soit par un atome d'O : Oxo-2 thiazolidines (III)

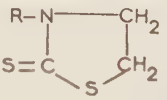
c) soit par un atome de S : Thioxo-2 thiazolidines (IV)



(II)



(III)

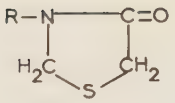


(IV)

Presque tous les composés décrits comportent, en outre, une substitution en 3 sur l'azote pour la raison indiquée plus haut.

3/ Les dérivés substitués en 4

Les mieux connus sont les oxo-4 thiazolidines (V) substituées en 3 par des groupements alcoylés ou arylés.

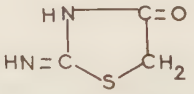


(V)

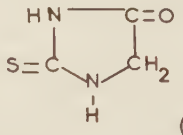
4/ Les dérivés disubstitués en 2 et 4

Parmi ceux-ci, les plus riches en possibilités réactives sont :

- l'imino-2 oxo-4 thiazolidine (VI) dénommée communément pseudothiohydantoïne par analogie avec son isomère la thioxo-2 hydantoïne (VII).

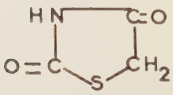


(VI)

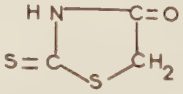


(VII)

- la dioxo-2-4 thiazolidine (VIII) ou "acide sénevolacétique"
- la thioxo-2 oxo-4 thiazolidine (IX) ou "rhodanine"



(VIII)



(IX)

Contrairement aux composés cités dans les paragraphes 2 et 3, les trois dérivés substitués à la fois en 2 et en 4 sont assez stables pour se prêter à un certain nombre de transformations chimiques. Cependant, l'hétérocycle demeure assez fragile et la plupart des travaux déjà publiés portent sur les dérivés N-substitués par des groupements alcoyle ou aryle.

POSSIBILITES REACTIONNELLES DES DERIVES DE LA THIAZOLIDINE DISUBSTITUES EN 2 ET EN 4

L'intérêt des trois composés que nous venons de décrire (VI, VIII, IX) réside dans la possibilité d'effectuer des réactions d'addition ou de substitution portant sur différents sommets de l'hétérocycle ou des réactions de coupure du cycle avec apparition de composés nouveaux. Nous allons envisager successivement ces différents points.

1/ Réactions sur l'azote en 3

L'atome d'hydrogène fixé sur l'azote en 3 est susceptible d'être remplacé par des groupements divers : alcoyle, aryle, NH_2 etc... Cette propriété, nous l'avons vu, est partagée par l'ensemble des dérivés de la thiazolidine, substitués ou non en d'autres positions. La substitution, cependant, est presque toujours réalisée indirectement en faisant réagir des dérivés déjà N-substitués lors de la synthèse de l'hétérocycle.

2/ Reactions sur le carbone en 2

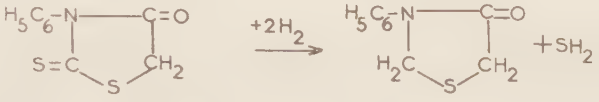
Plusieurs groupes de réactions peuvent être envisagés sur ce sommet :

a) Addition sur la double liaison

Celle-ci, qui est présente dans les trois cas : C = NH, C = O, C = S, peut conduire à des dérivés d'addition avec des halogénures d'alcoyle ou des alcoolates alcalins, par exemple. Quelques résultats ont été obtenus avec des dérivés substitués en 3.

b) Substitution de l'atome ou du groupement fixé sur le carbone

La réduction par l'hydrogène naissant peut, dans certaines conditions, permettre le remplacement de NH, O ou S par H_2. Ainsi ANDREASCH (5) a obtenu la phényl-3 thiazolidone-4 à partir de la phényl-3 rhodanine.



On peut, de plus, tenter de remplacer un des substituants NH, O ou S par l'un des deux autres. Avec la pseudohydantoïne (VI) substituée à l'azote, certains auteurs ont pu passer aux dioxo-2-4 thiazolidines substituées par simple hydrolyse en milieu acide (54) et aux rhodanines substituées par action du sulfure de carbone (68). Avec la rhodanine cependant ces réactions semblent plus difficiles à obtenir.

c) Tautomérie en 2-3

Pour les dérivés non substitués à l'azote, il existe une possibilité de tautomérie selon le schéma.

Cette réaction fait apparaître en 2, selon le composé de départ :

- soit un -OH avec la thioxo-2-4 thiazolidine
- soit un -SH avec la thioxo-2 oxo-4 thiazolidine
- soit un $-NH_2$ avec l'imino-2 oxo-4 thiazolidine

Il se révèle ainsi des propriétés acides pour les deux premiers composés (d'où l'appellation : acide sénevolacétique et acide rhodaninique) et basique pour le troisième.

d) Substitution sur le NH en 2 de la pseudothiohydantoïne

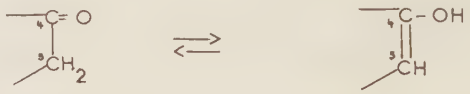
Seule des trois composés de base étudiés, la pseudothiohydantoïne possède un groupement en 2 dont l'H peut être substitué par un radical alcoyle ou aryle par exemple. Mais comme nous l'avons déjà signalé pour l'H fixé sur l'azote, en 3, il est difficile de remplacer directement l'atome d'hydrogène par un radical différent. C'est seulement au cours de la synthèse de

l'hétérocycle qu'on peut facilement obtenir les dérivés substitués en remplaçant l'ammoniac, par exemple, par une amine primaire (25).

3/ Réactions sur le carbone en 4

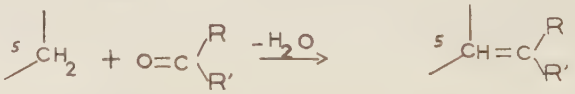
Contrairement à ce qu'on pourrait attendre, le groupement C = O en 4 est peu réactif. Les auteurs qui ont étudié cette question ne mentionnent pas de réactions caractéristiques d'un groupement carbonyle, non plus de réactions d'addition ou de substitution analogues à celles décrites pour le C = O en 2, par exemple, de la dioxo-2-4 thiazolidine.

Tout au plus peut-on envisager une tautomérie possible en 4-5 à condition, bien entendu, qu'il y ait au moins un H fixé sur le carbone en 5.



4/ Réactions sur le carbone en 5

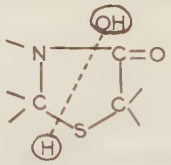
La majorité des travaux actuellement publiés portent sur cette intéressante propriété de la position 5 dont les deux atomes d'hydrogène sont facilement remplacés par des groupements variés avec apparition d'une double liaison. Cette réaction se produit par action de dérivés à groupement carbonyle (aldéhydes, cétones...) dont l'oxygène réagit avec les 2H en 5 de l'hétérocycle selon le schéma :



On obtient avec les trois classes de dérivés (rhodanine, acide sénevolacétique, pseudothiohydantoïne) des produits de condensation colorés (du jaune au rouge) dont un très grand nombre ont été décrits.

5/ Coupure hydrolytique du cycle

C'est également une intéressante propriété qui conduit à de nouvelles synthèses. Elle se produit en milieu alcalin où l'on observe la scission du cycle en deux parties selon le schéma.



C'est cette réaction qui a été utilisée, en particulier par M. L. GIRARD (34), pour la synthèse d'acides α-thiocétoniques à partir de rhodanine substituée en 5. Toutefois, la coupure en milieu alcalin est délicate à effectuer et, par suite de réactions secondaires, le rendement en acides α-thiocétoniques reste souvent médiocre.

Telles sont, brièvement résumées, les propriétés essentielles de ces hétérocycles dérivés de la thiazolidine. Les possibilités réactives de ces molécules dont la connaissance était jusqu'à présent limitée par les techniques

analytiques, nous ont incité à en continuer l'étude grâce, en particulier, à des méthodes physico-chimiques modernes.

MOYENS D'ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE DES DERIVES SUBSTITUES DE LA THIAZOLIDINE

Nous venons de rappeler que les hétérocycles qui suscitaient notre intérêt possèdaient des groupements de mobilité diverse (C = O, C = S, C = NH), des atomes d'hydrogène en 3 et 5 plus ou moins facilement remplaçables, des possibilités de tautomérie (en 2-3 et en 4-5), et des réactions d'hydrolyse avec coupure du cycle.

Les méthodes physico-chimiques sont susceptibles de contribuer à une connaissance plus approfondie de ces différentes propriétés, pouvant permettre ainsi une amélioration des réactions chimiques déjà décrites ou même l'apparition de propriétés nouvelles.

Nous avons fait appel d'une part à des techniques électrochimiques (polarographie, ampérométrie, potentiométrie, coulométrie...), d'autre part à des techniques spectrographiques dans l'infra-rouge et l'ultra-violet.

A l'aide de ces méthodes, et sans négliger pour autant les techniques de la chimie classique, nous avons entrepris systématiquement l'étude des différentes réactivités suivant le plan que nous venons de tracer.

Nous avons du, avant d'entreprendre l'étude physico-chimique proprement dite, préparer un certain nombre de dérivés différemment substitués. Nous avons eu ainsi l'occasion de proposer quelques modifications aux synthèses décrites dans la littérature. Dans un premier chapitre nous envisagerons cet aspect proprement chimique de notre travail.

CHAPITRE PREMIER

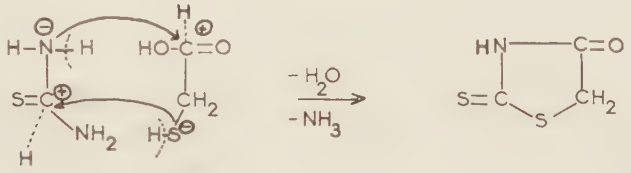
SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE LA THIAZOLIDINE SUBSTITUÉS EN 2, 3 ET 5

I - THIOXO-2 THIAZOLIDINES

A/ THIOXO-2 OXO-4 THIAZOLIDINE OU RHODANINE

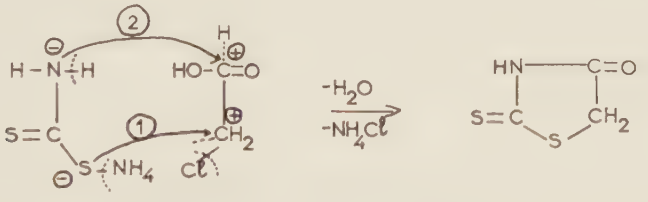
Les différentes méthodes de synthèse proposées sont intéressantes à considérer car elles peuvent nous éclairer sur la structure et les possibilités réactives de la rhodanine. Deux groupes de méthodes sont particulièrement intéressantes :

1/ Action de l'acide thioglycolique sur la thiourée (ou l'acide thiocyanique) (49) (30)



Ce schéma, qui fait apparaître des réactions entre carbocations et carbanions, permet d'envisager la possibilité ultérieure d'une coupure du cycle avec formation d'acide thioglycolique et d'un thiocyanate.

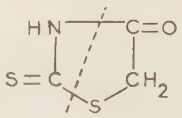
2/ Action d'un dithiocarbamate sur l'acide monochloracétique (ou ses dérivés) (68) (71)

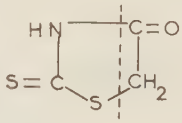


La réaction ① s'obtient dans un premier temps par simple contact à froid, la cyclisation ② étant ensuite réalisée par chauffage en milieu chlorhydrique.

Le dithiocarbamate est lui même préparé par action du sulfure de carbone sur une solution de gaz ammoniac dans l'alcool. Ce second schéma de prépa-

ration peut laisser prévoir des réactions de coupure du noyau d'un autre type que celle envisagée dans la première méthode de préparation :





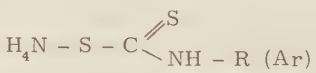
En outre, l'origine du C = O en 4 qui provient soit de l'acide thioglycolique soit de l'acide monochloracétique montre qu'il s'agit d'un carbonyle d'origine carboxylique, ce qui peut orienter sur certaines réactivités.

C'est le second type de méthodes que nous avons utilisé pour la préparation de la rhodanine (56) (76). Pratiquement, du gaz ammoniac est dissous dans de l'éthanol à 95° refroidi à 0°. A cette solution on ajoute une solution refroidie à 0° de S_2C dans l'éther. Il précipite alors le dithiocarbamate d'ammonium qui est isolé puis traité rapidement à cause de son instabilité. On fait agir ensuite le monochloracétate de sodium sur le dithiocarbamate d'ammonium en solution aqueuse. A la température ordinaire, on obtient rapidement un composé intermédiaire, cyclisé ensuite en rhodanine par ébullition avec HCl concentré. Le rendement est de 70 % sans traitement des eaux mères, et de 88 % après évaporation de la solution restante. La rhodanine, recristallisée dans l'eau ou l'acide acétique, se présente en aiguilles blanc jaunâtre (P. F.* 168°C).

B - DERIVES SUBSTITUES EN 3 DE LA RHODANINE

1/ Procédés généraux

a - On peut employer pour préparer ces dérivés une méthode voisine de celle que nous avons utilisée pour la synthèse de la rhodanine. La différence consiste essentiellement à faire agir sur le sulfure de carbone non plus seulement l'ammoniac, mais également une alcoyl ou arylamine primaire. On obtient ainsi un alcoyl-(ou aryl-) dithiocarbamate d'ammonium cristallisé.



Ce composé, traité par un sel ou un ester de l'acide monochloracétique, conduit, comme pour la rhodanine simple, à un composé intermédiaire, cyclisé ensuite en milieu chlorhydrique. Nous avons adopté parmi les techniques proposées celle de BUCK et LEONARD (17) dont le premier temps consiste à dissoudre 1 mole. d'amine dans l'éthanol pur ; on ajoute alors 1 mole de NH_3 (solution aqueuse saturée) et 1 mole de S_2C. (toutes ces opérations se font dans la glace). Après quelques heures le dithiocarbamate d'ammonium cristallise.

Cette première partie de la synthèse est difficile à réaliser et le rendement en est médiocre. En effet, le dithiocarbamate d'ammonium soluble dans l'eau et assez soluble dans l'éthanol, est, de plus, instable et les longues opérations de précipitation et de collection du précipité en détruisent une partie. Nous avons donc simplifié cette préparation en mélangeant simplement selon les proportions molaires de la réaction, une solution d'ammoniaque concentrée (à 34 % ; d = 0, 89), l'amine primaire et le sulfure de carbone. On

---

* Tous les points de fusion (ou de décomposition) indiqués, ont été déterminés au banc de KOFLER

ajoute alors la quantité juste nécessaire d'éthanol pour obtenir une seule phase. Sans séparer le dithiocarbamate, on ajoute le monochloracétate de sodium et on porte à l' bullition à reflux en milieu acide. La rhodanine substituée, peu soluble dans le milieu faiblement alcoolique dans lequel on opère, ne tarde pas à précipiter. On en récupère une seconde fraction en distillant sous vide la solution restante.

b - Un second procédé a été préconisé par HOLMBERG (48). Il consiste à préparer un composé intermédiaire, l'acide trithiodiglycolique, par dissolution de sulfure de carbone dans une solution de sulfure de sodium, puis action de monochloracétate de sodium. On obtient ainsi le sel de sodium d'un diacide. Celui-ci est isolé par déplacement à l'aide d'un acide fort (HCl par ex.).

$$HOOC - CH_2 - S - \underset{\underset{S}{\|}}{C} - S - CH_2 - COOH$$

Ce composé cristallise en longues aiguilles jaunes (P.F. : 172°C). Il peut se condenser aux amines primaires en donnant des rhodanines substituées.

Nous indiquerons plus loin (ch. II) un nouveau procédé de préparation des dérivés N-substitués, que nous avons mis au point, directement à partir de la rhodanine ou de son dérivé alcalin.

2/ Application

A l'aide de l'un ou des deux procédés décrits nous avons préparé les composés suivants :

- *Phényl-3 rhodanine* : à partir de l'aniline. Ce dérivé est facile à obtenir à cause de sa solubilité très faible dans l'eau et assez faible dans l'alcool. Le dithiocarbamate s'obtient cependant avec un rendement supérieur quand on ajoute une quantité importante d'éther (2/5 du volume total de la solution). (P.F. : 194°C.).

- *Benzyl-3 rhodanine* : à partir de la benzylamine (P.F. : 85°C).

- *p.Nitro Phényl-3 rhodanine* : à partir de la p. nitraniline. Le rendement est inférieur à celui obtenu dans les deux préparations précédentes, à cause de la solubilité plus forte du dérivé nitré dans l'alcool. Remarquons, en outre, que dans la première partie de la préparation (1 er procédé) on ne peut obtenir la précipitation du dithiocarbamate d'ammonium et que seule la modification proposée ci-dessus permet d'isoler la rhodanine substituée. Le second procédé par contre, conduit facilement au composé attendu (P.F. : 144°C).

- *Méthyl-3 rhodanine*

a) A été préparée selon la technique de BUCK et LEONARD, mais malgré l'addition d'éther il est difficile d'isoler le dithiocarbamate ; aussi, comme pour le composé précédent, nous avons pu éviter cette phase et passer directement (après élimination de l'éther pas distillation sous vide à une température inf. à 40°) à la méthyl-3 rhodanine par addition de monochloracétate de sodium, puis chauffage en présence de HCl concentré. L'huile rougeâtre qui se sépare cristallise rapidement par addition d'une très petite quantité d'alcool à 95°. (P.F. : 72°C).

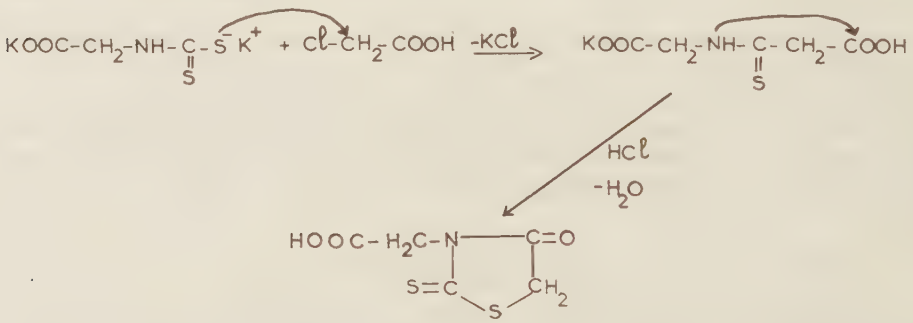
b) A été également préparée selon une technique particulière décrite par ANDREASCH et ZIPSER (3) : elle consiste à chauffer pendant plusieurs heures, à reflux, un mélange de thiocyanate de méthyle et d'acide thioglycolique dans l'éthanol. Le chauffage est interrompu quand la solution devient trouble. La méthyl-3 rhodanine cristallise alors par refroidissement. Cette méthode, assez longue à cause de la préparation du thiocyanate de méthyle, donne d'excellents résultats et un bon rendement.

- *Amino-3 rhodanine* : a été synthétisée suivant ANDREASCH (4), en faisant réagir l'hydrazine libre (préparée elle-même par action de la baryte sur le sulfate d'hydrazine) avec l'ammoniaque et le sulfure de carbone selon la technique précédemment envisagée. L'action du dithiocarbamate obtenu sur le monochloracétate d'éthyle conduit à l'amino-3 rhodanine (P. F. : 92°C).

- *Acide N-rhodanine acétique* (appelé improprement Acétyl-3 rhodanine) peut être obtenu selon KÖRNER (62) en suivant un processus légèrement différent. Un dithiocarbamate est d'abord préparé par action de la glycine sur le sulfure de carbone en présence de potasse (quantités équimoléculaires).

$$HOOC - CH_2 - NH_2 + CS_2 + KOH \longrightarrow KOOC - CH_2 - NH - \underset{\underset{S}{\|}}{C} - SK + H_2O$$

En faisant agir ensuite l'acide monochloracétique on obtient, comme dans le cas général, un composé qui se cyclise par ébullition en présence d'acide chlorhydrique.



L'acide N-rhodanine acétique est un dérivé blanc cristallisé. (P. F. : 142°C).

C - DERIVES DE CONDENSATION EN 5

Nous avons déjà indiqué que de nombreux dérivés de la rhodanine en 5 avaient été obtenus par action de composés à fonction carbonyle : aldéhydes et cétones principalement. La méthode de condensation conseillée par plusieurs auteurs (4-40) consiste à chauffer la rhodanine (ou ses dérivés substitués en 3) avec le composé carbonylé en milieu acétique tamponné (acide acétique-acétate de sodium). M. GIRARD (34) préfère opérer en solution hydro-alcoolique dans un milieu légèrement alcalin (tampon $NH_3 - NH_4Cl$). Cette technique donne en effet les meilleurs résultats et c'est elle que nous avons généralement employée pour préparer les dérivés nécessaires à notre étude physico-chimique.

Le protocole habituel consiste à dissoudre 1 mole de rhodanine (ou d'un dérivé substitué en 3) dans la quantité minimale d'un mélange de 2 vol. d'eau et de 1 vol. d'ammoniaque. On ajoute 1 mole de composé carbonylé en solution dans l'alcool, puis une solution saturée de NH_4Cl (1g par 1 ml d'ammoniaque).

Après quelques minutes au bain marie à 60°C. le liquide, jaune pâle au début, prend brusquement une teinte plus brune, puis le produit de condensation précipite. On isole alors ce dernier par filtration sur fiole de Büchner et on le lave par de l'alcool à 45° environ. Une partie de la rhodanine substituée en 5 restant dissoute en solution alcaline, on peut augmenter le rendement en acidifiant par l'acide acétique.

Nous avons ainsi préparé un certain nombre de dérivés substitués en 5 par des groupements variés aliphatiques et cycliques (eux-mêmes parfois substitués) ou mixtes, dans le but d'étudier l'influence de ces groupements sur les propriétés physico-chimiques de l'ensemble de la molécule.

- groupements aromatiques :

Benzylidène-5 rhodanine : à partir du benzaldéhyde et de la rhodanine (P. F. : 202°C).

Benzylidène-5 phényl-3 rhodanine : à partir du benzaldéhyde également, mais réagissant ici avec la phényl-3 rhodanine. (P. F. : 186°C).

- groupements aromatiques substitués :

p.Nitro-benzylidène-5 rhodanine : à partir du p. nitro-benzaldéhyde : (P. F. : 270°C. avec décomposition)

p.Méthoxy benzylidène-5 rhodanine : à partir de l'aldéhyde anisique : (P.F. : 245°C. avec décomposition)

- groupement mixte (chaine aliphatique et aromatique)

Cinnamylidène-5 rhodanine à partir de l'aldéhyde cinnamique (P. F. : 216°C).

- groupement cyclique saturé :

Cyclohexanylidène-5 rhodanine : à partir de la cyclohexanone (P.F. : 173°C).

- groupements aliphatiques :

- *Butylidène-5 rhodanine* : à partir de l'aldéhyde butylique.

Alors que la substitution par un groupement cyclique, benzénique ou mixte conduit à des dérivés bien cristallisés, facilement obtenus à cause de leur poids moléculaire élevé et de leur faible solubilité dans l'eau et l'alcool, la préparation de dérivés substitués par un groupement aliphatique est plus difficile. Nous avons cependant pu obtenir la butylidène-5 rhodanine par condensation en milieu acéto-acétique à pH 4. Le dérivé obtenu est un produit huileux rougeâtre, très visqueux, dont nous n'avons pu réaliser jusqu'à présent la cristallisation, mais qui présente tous les caractères spectraux et polarographiques d'une rhodanine substituée en 5.

- *Heptylidène-5 rhodanine* : à partir de l'aldéhyde heptylique.

Les mêmes remarques que pour le composé précédent peuvent être faites. Le produit huileux, brun foncé, obtenu présente lui aussi tous les caractères d'une alcoylidène-5 rhodanine.

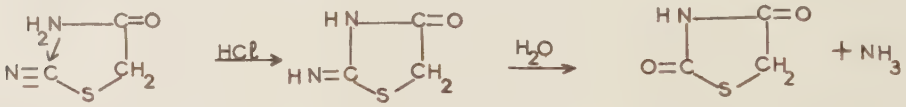
Nous envisagerons ultérieurement (Cf. Chapitre III) le cas des *dérivés nitrosés en 5* qui, en dehors de la préparation, posent des problèmes de structure et présentent des propriétés électrochimiques particulières.

II - DIOXO-2-4 THIAZOLIDINES

A - DIOXO-2-4 THIAZOLIDINE OU ACIDE SENEVOLACETIQUE

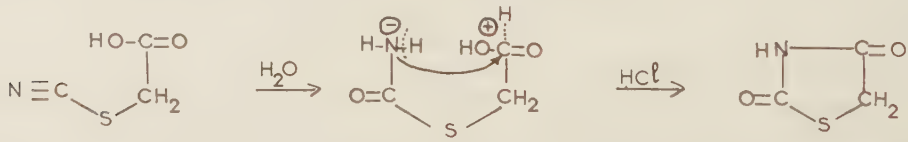
Comme nous l'avons déjà montré à propos de la rhodanine, l'examen des modes de synthèse de la dioxo-2-4 thiazolidine nous a utilement orienté pour l'étude de la réactivité de la molécule.

1/ Cyclisation du thiocyanacétamide en milieu acide dilué (23). Il y a tout d'abord formation de l'imino-2 oxo-4 thiazolidine (ou pseudothiohydantoine), qui s'hydrolyse ensuite



en fournissant le composé isostère attendu où NH en 2 a été remplacé par un atome d'oxygène. La facilité de transformation hydrolytique de la pseudothiohydantoine nous a engagé à étudier en détail (chapitre II) certaines réactions de substitution sur le C en 2.

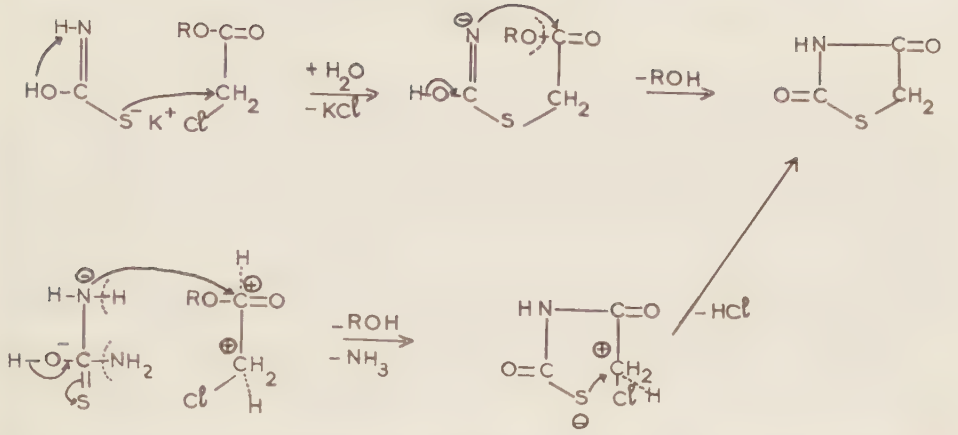
2/ Cyclisation de l'acide thiocyanacétique (ou de ses esters). Elle est réalisée en milieu acide et comprend vraisemblablement un passage intermédiaire par l'acide thiocarbaminoglycolique (69) (23) (82).



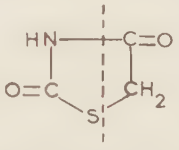
Ici, c'est le carbonyle en 2 qui est issu d'une fonction amide, alors que dans la première méthode c'est le carbonyle en 4 qui avait la même origine. Cette remarque permet de supposer une réactivité similaire des deux carbonyles qui mérite d'être envisagée au cours de l'étude de la constitution de ces composés.

3/ Action de l'acide monochloracétique (ou de ses esters) *sur les thiocyanates* (82) *ou la thiourée* (45).

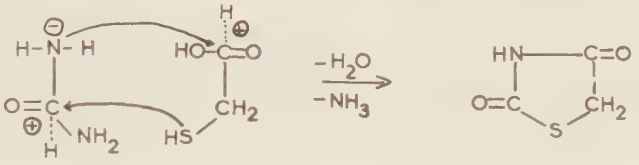
Nous retrouvons ici un type de préparation similaire à celui déjà décrit pour la rhodanine, à partir de l'acide monochloracétique, et que nous pouvons représenter ainsi :



Ce procédé laisse entrevoir la possibilité de coupure de l'hétérocycle, selon le schéma suivant :



Il est d'ailleurs possible d'imaginer une autre réaction de formation de la dioxo-2-4 thiazolidine à partir de l'urée et de l'acide thioglycolique, qui représenterait le premier type de coupure évoqué à propos de la rhodanine :



Nous avons obtenu avec un bon rendement l'acide sénevolacétique, selon le deuxième procédé, en préparant d'abord du monochloracétate d'éthyle qui est ensuite transformé en thiocyanacétate d'éthyle par action de sulfocyanure de potassium et d'éthanol pendant 20 heures à l'ébullition à reflux. Le liquide brunâtre obtenu est traité par l'acide chlorhydrique concentré à l'ébullition pour provoquer la cyclisation. Après évaporation sous vide, le résidu d'acide sénevolacétique est recristallisé dans le benzène. (P. F. : 124°C. Rendement : 72 %).

B - BENZYLIDENE-5 DIOXO-2-4 THIAZOLIDINE

Ce dérivé de condensation a été préparé selon le même protocole que celui décrit à propos des alcoylidènes (ou arylidènes) -5 rhodanines. Par chauffage en solution hydroalcoolique et en milieu ammoniacal tamponné par NH_4Cl, le benzaldéhyde et la dioxo-2-4 thiazolidine donnent le dérivé attendu (P. F. : 243°C).

III - IMINO-2 OXO-4 THIAZOLIDINES

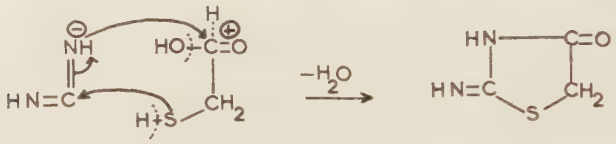
A - IMINO-2 OXO-4 THIAZOLIDINE (OU PSEUDOTHIOHYDANTOINE)

La cyclisation du thiocyanacétamide conduit d'abord, nous venons de le voir, à la pseudothiohydantoïne, mais l'hydrolyse de composé étant très facile, il est pratiquement impossible de l'éviter et on obtient toujours une petite quantité d'acide sénevolacétique qui souille la préparation du dérivé iminé en 2.

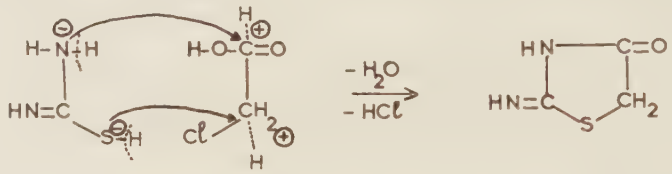
De même, nous n'avons pas obtenu de bons résultats en faisant agir, selon CLAESSON (23), l'ammoniac sur le thiocyanacétate d'éthyle préparé selon la méthode précédemment décrite.

En fait on revient encore aux 2 types de préparations habituelles de ces hétérocycles.

1/ A partir de l'acide thioglycolique réagissant sur le cyanamide (1).



2/ A partir de l'acide monochloracétique (ou de ses esters), par action sur la thiourée. (2) (23)



On remarque qu'ici la réaction est différente de celle décrite précédemment qui, à partir des mêmes matières premières, conduit à la dioxo-2-4 thiazolidine. On opère, en effet, en milieu éthanolique pour éviter l'hydrolyse responsable du passage du C = NH en 2 au C = O (73). Il se forme ici, après 3 heures de chauffage à reflux d'une solution alcoolique de thiourée additionnée peu à peu de chloracétate d'éthyle, un précipité de chlorhydrate de pseudothiohydantoïne. Ce sel, dissout dans l'eau, est traité alors par l'acétate de sodium et, à l'ébullition, apparaissent de fins cristaux de pseudothiohydantoïne. (P.F. : 258°C. avec décomposition).

B - BENZYLIDENE-5 IMINO-2 OXO-4 THIAZOLIDINE

On peut utiliser le même procédé que pour la préparation du dérivé substitué en 5 de l'acide sénevolacétique. Il convient cependant de ne pas chauffer longtemps la solution, pour éviter l'hydrolyse avec remplacement du NH par un O. D'autre part, la pseudothiohydantoïne étant très peu soluble dans l'alcool dilué, on est obligé d'augmenter le pourcentage d'alcool, ce qui nuit au rendement. Le composé obtenu, jaune citron, se décompose sans fondre vers 230°C.

IV - OXO-4 THIAZOLIDINES (THIAZOLIDONES-4

Afin de posséder des substances de comparaison n'ayant pas de substituants en 2, nous avons préparé des thiazolidones-4 substituées en 3.

Le procédé le plus simple consiste à réduire les rhodanines substituées en 3 par l'hydrogène naissant. ANDREASCH (5) a réalisé cette réduction par l'acide chlorhydrique et le zinc dans l'éther. Nous préférons opérer dans l'alcool à 95°, dans lequel la rhodanine substituée est dissoute à chaud et à reflux (solution saturée) en milieu chlorhydrique. On ajoute alors du zinc en grenaille et la formation d'hydrogène est entretenue par chauffage et addition progressive d'HCl. On poursuit la réduction jusqu'à décoloration de la solution. La thiazolidone est alors précipitée par addition d'eau. On peut en récupérer une partie par distillation du solvant.

Substances ainsi préparées :

- *Méthyl-3 oxo-4 thiazolidine* : cristaux blancs (P. F. : 270°C).

- *Phényl-3 oxo-4 thiazolidine* : cristaux blancs (P. F. : 113°C).

- *Phényl-3 oxo-4 benzylidène-5 rhodanine* : obtenu à partir du précédent, par condensation avec le benzaldéhyde, par chauffage à 60°C dans un milieu hydroalcoolique et ammoniacal. (P. F. : 205°C).

La préparation de ces composés nous a permis d'envisager l'étude physicochimique des dérivés de la thiazolidine. Nous possédons en effet divers dérivés mono- ou plurisubstitués dont l'étude comparative peut nous renseigner sur les réactions propres et l'influence réciproque des différents groupements.

CHAPITRE II

RÉACTIVITÉ DE LA POSITION 2 ET TAUTOMÉRIE 2-3

I - ETUDE DE LA TAUTOMERIE EN 2-3

Lorsqu'il n'existe pas de substitution sur l'azote en 3, l'atome d'hydrogène est susceptible de passer de cette position à la position 2, laissant alors apparaitre une double liaison en 2-3.

Cette tautomérie est en principe possible avec les trois catégories de composés décrits :

- Avec la rhodanine, on aurait apparition d'un groupement thiol selon la réaction :

- Avec la dioxo-2-4 thiazolidine, création d'un hydroxyle :

- Avec la pseudothiohydantoine, apparition d'un groupement NH_2 :

Cette propriété a été signalée par plusieurs auteurs dont HOLMBERG (50) pour la rhodanine, CLAESSON (23) et KANOLT (58) pour la dioxo-2-4 thiazolidine.

L'apparition de SH, OH, NH_2 confère à la molécule des propriétés acides pour les deux premiers groupements et alcalines pour le 3 ème.

Il nous a semblé intéressant de compléter les notions sur les propriétés résultant des réactions de tautomérie précédentes par une étude potentiométrique. On a recherché en particulier, la variation du pK en fonction des substituants en 5 (toute substitution en 3, rappelons le, fait disparaitre la tautomérie 3-2 et, par là même, les propriétés acido-basiques imputables à cet équilibre.

En outre, l'analyse des spectres UV et IR nous a semblé susceptible d'apporter des précisions intéressantes, concernant les possibilités d'apparition et les propriétés des différentes formes tautomères.

A - ETUDE POTENTIOMETRIQUE

Nous rapporterons tout d'abord les techniques employées et les résultats obtenus en indiquant ensuite les renseignements qui peuvent en être déduits.

1/ Conditions techniques

Les courbes de titration E = f (ml de réactif titrant) ont été déterminées par potentiométrie, à courant nul, à l'aide d'un potentio-pH mètre METROHM équipé d'une électrode combinée verre-référence (Ag/Ag Cl).

Nous avons opéré en milieu aqueux pour les dérivés suffisamment solubles dans l'eau et dans un milieu hydro-alcoolique pour les autres composés. Le réactif titrant était de la soude aqueuse 10^{-2} M.

Nous avons également effectué des titrages en milieu non aqueux, les composés étudiés étant dissous dans le diméthylformamide (D. M. F.) et le réactif titrant étant le méthylate de potassium 0,1 N en solution dans le benzène et le méthanol.

La pseudothiohydantoïne a été titrée par l'acide perchlorique dans l'acide acétique pour mettre en évidence l'alcalinité du groupement imine en 2.

Pour les dérivés de la rhodanine, nous avons également effectué des dosages argentimétriques en milieu aqueux ou acétono-aqueux, la variation du potentiel étant suivie à une électrode de référence Ag/Ag Cl (pont au KNO_3)

2/ Résultats expérimentaux

a) titrages acide - base en milieu hydroalcoolique

Le milieu de base utilisé est un mélange eau-éthanol à parties égales dans lequel on peut définir un pK'_a, différent du pK_a mesuré en milieu aqueux, mais qui permet de comparer l'acidité des différents dérivés étudiés.

Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau I.

Tableau I

Titrage de dérivés de la thiazolidine en milieu hydroalcoolique

Composés	Equivalent	pK_a(eau)	pK'_a(eau + éthanol)
Rhodanine	E = M	6,17	6,10
Phényl-3 rhodanine	O	-	
Méthyl-3 rhodanine	O	-	
Benzylidène-5 rhodanine	E = M		5,60
p.Nitro-benzylidène-5 rhodanine	E = M		5,35
p.Méthoxy-benzylidène-5 rhodanine	E = M		5,65
Cinnamylidène-5 rhodanine	E = M		6,10
Cyclohexanylidène-5 rhodanine	E = M		6,75
Heptylidène-5 rhodanine	E = M		6,70
Nitroso-5 rhodanine	$E = \frac{M}{2}$		pK'_{a1} 4,90 pK'_{a2} 8,70
Dioxo-2-4 thiazolidine	E = M		6,80
Benzylidène-5 dioxo-2-4 thiazolidine	E = M		6,50
Thioxo-2 hydantoine	E = M		8,50

b) titrages acide - base en milieu non aqueux

On trouvera dans le tableau II les résultats de ces titrages, certaines courbes potentiométriques correspondantes étant reproduites dans la figure 17.

Tableau II

Titrage de dérivés de la thiazolidine en milieu non aqueux

Composés	Equivalent	Milieu réactionnel	Réactif titrant
Rhodanine	E = M	dimethylformamide	méthylate de potassium
Benzylidène-5 rhodanine	E = M	-	-
Phényl-3 rhodanine	E = M	-	-
Phényl-3 benzylidène-5 rhodanine	O	-	-
Dioxo-2-4 thiazolidine	E = M	-	-
Pseudothiohydantoïne	E = M	acide acétique	acide perchlorique

c) titrages argentimétriques en milieu aqueux

Ils ont été effectués sur les seuls dérivés rhodaniniques dans le but de confirmer la réactivité du groupement thiol formé par tautomètrie :

$$HS - \underset{\diagdown}{\overset{|}{C}}{}^{(2)} + Ag^{+} \longrightarrow Ag - S - \underset{\diagdown}{\overset{|}{C}}{}^{(2)}$$

Les résultats obtenus confirment la présence d'un -SH pour la rhodanine et les dérivés substitués en 5 (E = M), alors que pour les dérivés substitués en 3 la réaction indiquée ci-dessus n'est plus possible.

3/ Renseignements apportés par l'étude potentiométrique

Les différentes expériences que nous avons effectuées conduisent aux conclusions suivantes :

a) Les rhodanines non substituées en 3 possèdent 1 H acide du à la tautomèrie en 2-3 qui permet l'apparition d'un groupement thiol. La possibilité de formation d'un SH est révélée en outre par argentimétrie.

L'acidité due au SH est modifiée par une substitution en 5 :

- Augmentée avec les dérivés aromatiques ou nitrosés (diminution du pK), la nature du substituant influe sur la valeur trouvée. Par ordre croissant l'effet favorisant sur l'ionisation de H et le suivant :

cinnamylidène < p. méthoxybenzylidène < benzylidène < p. nitro benzylidène < isonitroso.

- Diminuée dans le cas de substitutions par une chaine aliphatique (heptylidène) ou cyclique saturée (cyclohexanylidène).

L'acidité due au SH est également modifiée par la nature même de l'hétérocycle : la thioxo-2 hydantoïne qui présente comme la rhodanine une tautomérie possible en 2-3 avec apparition de -SH se révèle beaucoup moins acide (pK'_a 8,50 contre 6,10 à la rhodanine dans les mêmes conditions).

b) La dioxo-2-4 thiazolidine présente également une acidité, due à l'apparition d'un OH par tautomérie 2-3, mais nettement moins forte que celle de la rhodanine. Comme pour cette dernière, l'acidité de la dioxo-2-4 thiazolidine est augmentée dans le cas d'une substitution en 5 par un dérivé aromatique.

c) Les rhodanines peuvent présenter un second H acide révélé par acidimétrie en milieu non aqueux (36).

Cette seconde acidité est due sans doute à la tautomérie en 4-5. En effet, seuls les dérivés dont la position 3 est bloquée, mais le CH_2 en 5 libre présentent cette propriété. Elle disparait quand les positions 3 et 5 sont occupées. La réaction de titrage par le méthylate de potassium dans le D.M.F. serait :

Il faut noter, en outre, que cette seconde acidité n'apparait pas quand la tautomérie en 2-3 est rendue possible par la présence d'un H sur l'azote en 3. Dans ce cas, une seule acidité (due au SH) est révélée par titrage en milieu non aqueux. Nous reviendrons sur la mobilité des H liés au C en 5 au chapitre III.

Indiquons pour terminer que la pseudothiohydantoïne se comporte tout à fait différemment de la rhodanine ou de la dioxo-2-4 thiazolidine vis-à-vis des propriétés acido-basiques. Par le jeu de la tautomérie en 2-3 il apparait en effet un NH_2 à réaction faiblement basique, titrable par l'acide perchlorique en milieu acide acétique anhydre.

B - PREPARATION DE DERIVES ALCALINS DE LA RHODANINE ET DE LA THIOXO-2 HYDANTOINE

La difficulté à laquelle on se heurte toujours lorsqu'on tente de préparer des dérivés alcalins de la rhodanine ou de la thioxo-2 hydantoine réside dans la nécessité d'éviter un milieu trop alcalin qui provoque la coupure de l'hétérocycle. Nous avons pensé qu'il était possible d'utiliser la potentiométrie pour parvenir au résultat cherché, après avoir observé la précipitation d'un composé soluble dans l'eau, mais peu soluble dans les solvants organiques, lors des titrages acidimétriques de la rhodanine en milieu non aqueux. Le but recherché était la préparation d'un dérivé soluble dans l'eau et pouvant se prêter ainsi à la synthèse de nouveaux dérivés hétérocycliques.

1/ Technique de préparation

a) Avec la rhodanine

La rhodanine est dissoute dans le volume minimum d'éthanol absolu (solution saturée). Après introduction d'une électrode combinée verre-référence, reliée au potentio-pH mètre, on ajoute goutte à goutte une solution saturée d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol absolu jusqu'au point exact d'équivalence (variation brusque du potentiel). On observe après quelques secondes d'agitation un abondant précipité blanc, cristallisé, correspondant au dérivé

potassique de la rhodanine, peu soluble dans l'alcool absolu. Le rendement de la préparation est d'environ 50 % quand on se contente de recueillir le précipité spontanément formé, mais quand on effectue une récupération soigneuse du produit dissout dans l'alcool, (évaporation sous vide à basse température) le rendement avoisine 90 %.

b) Avec la thioxo-2 hydantoïne

Cette substance possédant un groupement C = S susceptible de subir la même tautomérie 2-3 que la rhodanine, nous avons pensé que la préparation d'un dérivé potassique pouvait être obtenue par la même technique en substituant un mélange éthanol absolu-diméthyl formamide (8/2) à cause de la faible solubilité de la thioxo-2 hydantoïne dans l'alcool seul. On obtient en effet comme avec la rhodanine un dérivé blanc, cristallisé, avec un excellent rendement (voisin de 80 %).

2/ Propriétes physiques et structure des dérivés potassiques de la rhodanine et de la thioxo-2 hydantoïne

a) dérivé potassique de la rhodanine

Il s'agit d'un composé blanc, cristallisé, très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool à titre élevé et dans les solvants organiques.

C'est un dérivé monopotassique : Le dosage du potassium par photométrie de flamme effectué à plusieurs reprises sur des échantillons différents nous a donné des résultats très voisins de 22,8 g p. 100 g de produit correspondant à 1 atome de K par molécule de rhodanine. Les résultats de l'étude potentiométrique nous ayant montré que la première acidité de la rhodanine était due au groupement $\diagdown C - SH$, nous pensons que le dérivé potassique isolé résulte de la salification du groupement thiol suivant la réaction :

La structure a été confirmée par l'étude des spectres IR et UV que nous allons présenter ci-dessous.

b) dérivé potassique de la thioxo-2 hydantoïne

Ce composé est également très soluble dans l'eau et peu soluble dans l'alcool de titre élevé et les solvants organiques. Sa molécule comprend un seul atome de K et les spectres UV et IR justifient l'un des structures suivantes :

C - INFLUENCE DU GROUPEMENT C = S SUR LES SPECTRES UV ET IR DE LA THIAZOLIDINE

Nous allons exposer dans ce chapitre les résultats des spectres UV et IR qui intéressent directement le groupement C = S en 2 et qui sont néces-

saires pour préciser la structure de certains dérivés et pour étudier la tautomérie en 3-2. L'étude complète des spectres IR des diverses thiazolidines étudiées sera envisagée dans le chapitre V.

1/ Spectres UV

Les spectres d'absorption en lumière ultra-violette de la rhodanine et de certains de ses dérivés ont déjà été déterminés, en particulier par MENCZEL (67) et BROWN et Coll. (16). Ils présentent deux bandes d'absorption caractéristiques d'intensité voisine, vers 250 et 290 mμ.

Nous avons entrepris l'étude générale de ces spectres pour l'ensemble des dérivés de la thiazolidine substitués en 2 et 4, essentiellement pour déterminer l'origine des bandes d'absorption et préciser la variation du spectre en fonction des transformations chimiques subies par les molécules.

a) Spectres dans l'éthanol absolu

L'aspect général des spectres est indiqué dans la figure 1 où sont réunies les courbes correspondant aux trois hétérocycles de base de notre étude : rhodanine, dioxo-2-4 thiazolidine et pseudothiohydantoïne.

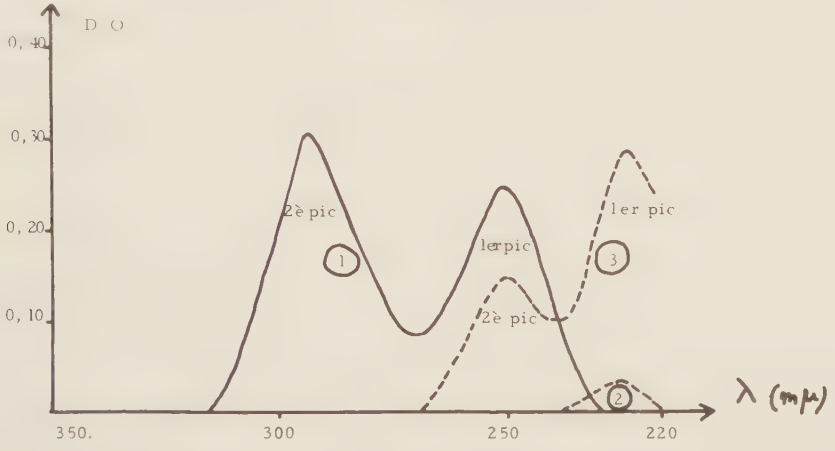
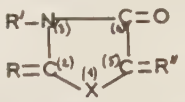


Figure 1 - Spectres U.V. de la rhodanine (1), de la dioxo-2-4 thiazolidine (2) et de la pseudothiohydantoïne (3) en solution 2.10^{-5} M dans l'éthanol absolu.

Dans le tableau III nous rassemblons les valeurs des maxima d'absorption déterminés sur l'ensemble des dérivés que nous avons étudiés. Nous avons également regroupé ces résultats dans la figure 2 afin de faciliter la comparaison des différents spectres.

Tableau III

Variation des maxima d'absorption U.V de différentes thiazolidines en fonction des substituants.

Numéros d'identification sur la figure 2					Maxima d'absorption					
					①		②		③	
	X	R	R'	R''	λ_m (mμ)	ε. 10^{-2}	λ_m (mμ)	ε. 10^{-2}	λ_m (mμ)	ε. 10^{-2}
1 Rhodanine	S	S	H	H_2	252	126	294	154		
2 Méthyl-3 rhodanine	S	S	CH_3	H_2	258	122	292	122		
3 Phényl-3 rhodanine	S	S	C_6H_5	H_2	255	104	294	122		
4 Benzylidène-5 rhodanine	S	S	H	C_6H_5-CH	233	96	271	74	372	340
5 Phényl-3 Benzylidène-5 rhodanine	S	S	C_6H_5	C_6H_5-CH	222	64	274	64	375	330
6 Dérivé potassique de la rhodanine	S	SK	-	H_2			306	120		
7 Méthyl-2 rhodanine	S	S-CH_3	H	H_2			300	104		
8 Thioxo-2 hydantoïne	NH	S	H	H_2	224	74	264	164		
9 Dérivé potassique de la thioxo-2 hydantoïne	NH	SK	H	H_2			242	120		
10 Dioxo-2-4 thiazolidine	S	0	H	H_2	225	20				
11 Pseudothiohydantoïne	S	NH	H	H_2	224	140	250	76		
12 Méthyl-3 thiazolidone-4	S	H_2	CH_3	H_2	227	70				
13 Phényl-3 thiazolidone-4	S	H_2	C_6H_5	H_2	241	60				

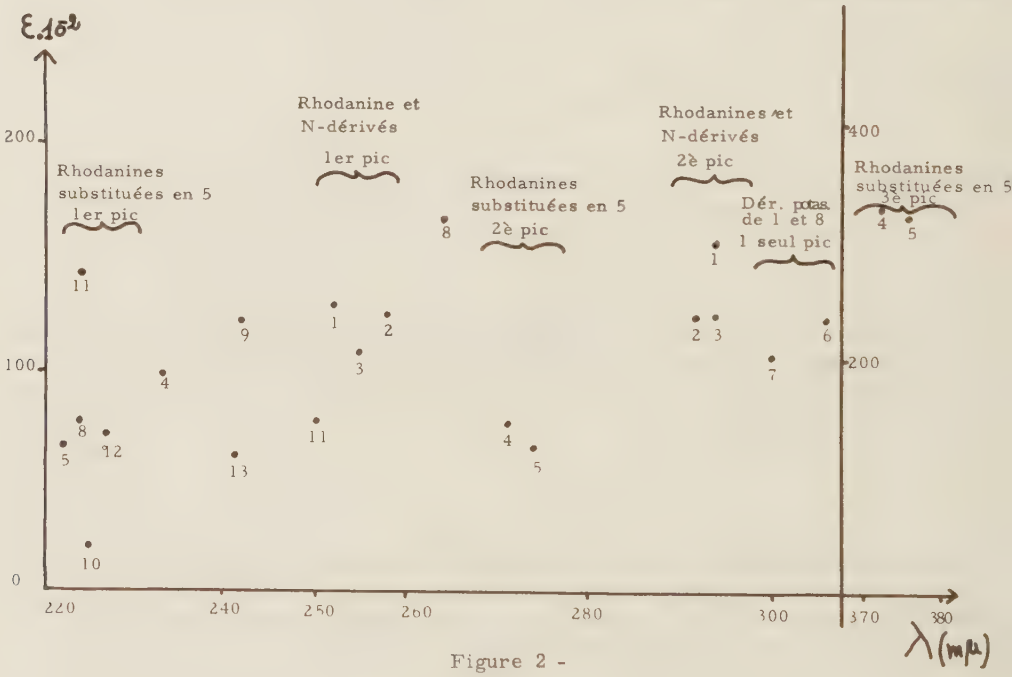


Figure 2 -

b) Variation des spectres U.V. en fonction du pH

Afin de compléter les renseignements obtenus par la comparaison des spectres ci-dessus, effectués en milieu non aqueux (éthanol absolu) et surtout pour révéler les formes tautomères possibles, nous avons déterminé des spectres U. V. en solution tamponnée à différents pH.

Relevons ici seulement (fig. 3) les spectres correspondant à la rhodanine, nous réservant de décrire plus loin (chapitre III) les variations des spectres de dérivés substitués en 3, en fonction du pH.

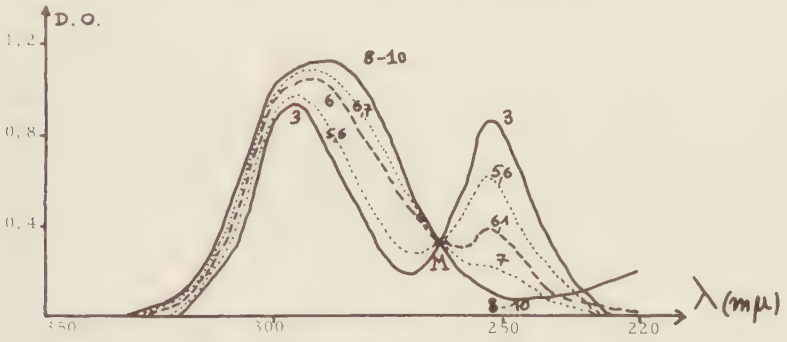
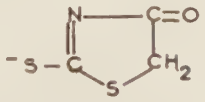


Figure 3 - Spectres U. V. de la rhodanine à différents pH (concentration : 5.10^{-5} M)

c) Renseignements apportés par cette étude spectrale

α) Sur l'origine des bandes d'absorption et leur déplacement par la tautomérie 2-3, l'examen du tableau III et de la figure 2 montre que tous les dérivés de la rhodanine substitués ou non en 3 et en 5 présentent deux bandes d'absorption : la première (λm_1) vers 250 mμ, la seconde (λm_2) vers 290 mμ. Les dérivés substitués en 5 présentent, de plus, une troisième bande (λm_3) vers 350 mμ. La disparition du C = S en 2, remplacé par un CH_2, fait disparaitre la deuxième bande d'absorption (phényl-(ou méthyl)-3 thiazolidone-4), comme d'ailleurs le remplacement du C = S par un C = O (dioxo-2-4 thiazolidine).

En outre, on observe que la première bande d'absorption disparait par apparition de la forme tautomère,



que celle-ci soit révélée ou bien par le spectre de la rhodanine en milieu alcalin (fig. 3) ou bien par celui du dérivé potassique de la rhodanine ou de la thioxo-2 hydantoïne, ou encore par celui du dérivé $-S-CH_3$ de la rhodanine que nous décrirons plus loin. On remarque d'ailleurs sur la figure 3 l'existence d'un *point isobestique M* qui, théoriquement, caractérise l'existence de deux formes : non ionisée (-NH - C = S) et ionisée (-N = C - S). A partir des densités optiques mesurées à 252 mμ ont peut calculer (29) un pK_a' grâce à la relation

$$pK'_a = pH - \log \left(\frac{\alpha}{1-\alpha}\right)$$

avec

$$\alpha = \frac{D.O._{AH} - D.O.}{D.O._{AH} - D.O._{A^-}}$$

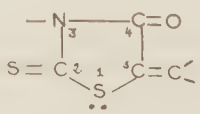
D. O. désignant la densité optique mesurée au pH étudié, $D.O._{AH}$ la densité optique correspondant à la forme non ionisée (pH 3), $D.O._{A^-}$ la densité optique correspondant à la forme ionisée (pH 8-10)

pH	D.O.	α	$1-\alpha$	$\frac{\alpha}{1-\alpha}$	$\log \left(\frac{\alpha}{1-\alpha}\right)$	pK''_a
3	0,84	0	1	-		
5,60	0,62	0,32	0,68	0,47	-0,33	5,93
6,10	0,38	0,62	0,38	1,63	0,21	5,89
6,70	0,23	0,82	0,18	4,55	0,66	6,04
8-10	0,10	1	0	-	-	-

Le pK''_a moyen trouvé (5,95) est du même ordre de grandeur que celui déterminé par potentiométrie (6,05) en opérant dans une solution contenant KCl 0,1 M pour tenir compte de la force ionique des solutions.

L'existence des deux bandes d'absorption peut être expliquée par l'hypothèse suivante : la première bande d'absorption serait due à la présence du groupement C = O et la seconde à celle du groupement C = S (disparition par remplacement du C = S par CH_2 ou par C = O). Il est en effet connu que S plus lourd que O, provoque un effet bathochrome (8) qui serait ici de l'ordre de 40 mμ. Lors de l'apparition de la forme tautomère en milieu alcalin, seule la bande due au C = O persiste, mais, par résonnance avec la double liaison créée en 2-3, il se produit un effet bathochrome qui fait apparaître cette première bande non plus vers 250, mais vers 300 mμ. Ce même phénomène est observé avec la thioxo-2 hydantoïne (suppression du 2ème pic et déplacement du premier de 220 à 242 mμ)

β) Sur l'influence des substituants de l'hétérocycle sur l'absorption, on peut tout d'abord remarquer l'importance du S en 1. Le simple remplacement par un NH (comparaison entre rhodanine et thioxo-2 hydantoine) provoque un déplacement hypsochrome très important (30 mμ sur m_1 et sur m_2). Le déplacement vers les fortes longueurs d'onde constaté avec le soufre provient peut-être du doublet libre de S en 1 conjugué avec la double liaison du C = S en 2. D'autre part avec les dérivés substitués en 5 on observe une troisième bande d'absorption très intense, à une longueur d'onde nettement plus grande (≠ 370 mμ), qui pourrait être due à la double liaison en 5 conjuguée avec celle du C = O en 4 et le doublet du S en 1 :



Enfin un effet hypsochrome s'observe par suite du remplacement du soufre fixé sur le carbone en 2 par un NH amenant un déplacement de λm_1, de 30 mμ et de λm_2 de 40 mμ. Rapprochons cette observation du fait que le remplacement du même S en 2 par un O déplace également la première bande λm_1 de 30 mμ et fait disparaitre λm_2.

Comme on le voit, cette étude des dérivés hétérocycliques par spectrographie U. V. permet de compléter les connaissances sur le groupement C = S en 2 et sur la tautomérie en 2-3. Elle est particulièrement intéressante lors de l'étude de la structure d'un nouveau dérivé préparé par synthèse, la simple étude du spectre U. V. orientant sur la présence ou l'absence d'un C = S en 2, d'un substituant en 5 ou les possibilités d'une tautomérie en 2-3.

2/ Spectres infra-rouge

a) Etude expérimentale

L'étude comparative des spectres infra-rouge, effectuée sur l'ensemble des dérivés que nous avons étudiés, permet d'attribuer au groupement C = S en 2 certaines bandes d'absorption caractéristiques. Les bandes les plus intenses sont situées entre 950 et 1250 cm^{-1}. Le tableau IV rassemble les données correspondant à cette région du spectre dont l'ensemble est décrit dans le chapitre V.

Tableau IV

Bandes d'absorption intenses dans la région 950 – 1250 cm^{-1}

COMPOSES	GROUPEMENT en 2	FREQUENCE EN CM^{-1}
Rhodanine	C = S	
Thioxo-2 hydantoine	C = S	
Dioxo-2-4 thiazolidine	C = O	
Pseudothiohydantoine	C = NH	
Thioxo-2 hydantoine (sel de K)	C - SK	
Rhodanine (sel de K)	C - SK	
Phényl-3 rhodanine	C = S	
Méthyl-3 rhodanine	C = S	
Phényl-3 thiazolidone-4	CH_2	
Benzylidène-5 rhodanine	C = S	
Benzylidène-5 thiazolidone-4	CH_2	
Benzylidène-5 P. T. H.	C = NH	
Méthyl-3 thiazolidone-4	CH_2	950 1000 1050 1100 1150 1200 1250

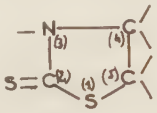
b) Conclusions

On peut attribuer aux variations de valence C = S les bandes d'absorption suivantes :

- une bande intense située vers 1060 cm^{-1} (± 40 cm^{-1})
- une bande vers 1250 cm^{-1} (± 30 cm^{-1}).

On voit que seuls les composés ayant un groupement C = S en 2 possèdent la première bande d'absorption. Les thiazolidines dans lesquelles C = S est remplacé par C = O, C = NH ou CH_2 n'absorbent pas dans cette région.

La première bande serait ainsi à rapporter aux vibrations de valence C = S. La deuxième bande pourrait être expliquée par l'influence du C = S, modifiant les vibrations de l'hétérocycle thiazolidinique.



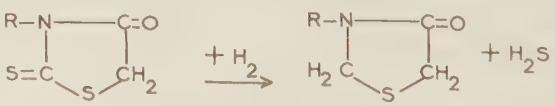
Notons, en effet, que la thioxo-2 hydantoïne ou S en 1 est remplacé par NH ne donne pas de bande intense dans la région 1200 - 1250 cm^{-1} (Les considérations générales sur le groupement C = S, en spectroscopie I. R., sont envisagées dans le chapitre V).

II - REDUCTIBILITE DU GROUPEMENT C = S

Les premières études effectuées sur les dérivés de la thiazolidine comportant un groupement C = S en 2 ont signalé la possibilité de "désulfurer" l'hétérocycle à ce niveau en remplacant le S par 2 H. ANDREASCH (5), en particulier, a réduit la rhodanine et certains de ses dérivés substitués par action du zinc en milieu aqueux chlorhydrique. La réduction par voie électrochimique nous permettant d'envisager un mode de réduction moins brutal nous avons entrepris une étude comparée des deux procédés : par la méthode chimique tout d'abord, mais en étudiant la réaction grace à des techniques analytiques nouvelles (polarographie notamment), par la méthode électrochimique ensuite en recherchant si le processus de réaction est identique ou différent.

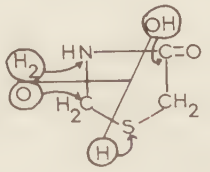
A - REDUCTION PAR VOIE CHIMIQUE

La méthode préconisée par ANDREASCH consiste à porter à l'ébullition une solution de rhodanine (ou d'un dérivé substitué) en présence de zinc et d'acide chlorhydrique. L'hydrogène naissant formé provoque un départ du S en 2 avec formation de H_2S selon la réaction :



On obtient ainsi avec les dérivés substitués de la rhodanine une thiazolidone-4. Nous avons nous mêmes par cette technique, préparé de telles thiazolidones.

Cependant, lorsqu'on réduit la rhodanine elle-même, une réaction secondaire d'hydrolyse provoque la coupure de la molécule en trois tronçons et, selon ANDREASCH, on obtiendrait de l'acide thioglycolique, de l'ammoniaque et du formaldéhyde. Cette supposition est explicitée par le schéma suivant :



Nous avons voulu étudier plus en détail cette réaction d'hydrolyse, accompagnant la réduction de la rhodanine, à l'aide de la polarographie qui permet une caractérisation aisée et une détermination quantitative des produits formés.

1/ Dosages polarographiques de l'acide thioglycolique et du formaldéhyde

a) Acide thioglycolique

Ce composé présente une vague anodique à l'électrode à goutte de mercure, comme de nombreux corps à groupement thiol. Cette vague (souvent d'ailleurs précédée d'une prévague) correspond à un processus à 1e et proviendrait d'une réaction avec le mercure de l'électrode selon la réaction :

$$R - SH + Hg^{+} \longrightarrow R - S - Hg + e^{-} + H^{+}$$

Nous verrons d'ailleurs que la rhodanine peut également donner une telle réaction dans certaines conditions.

Le potentiel de 1/2 vague pour l'acide thioglycolique est voisin de −0,38 v à pH 6, dans un tampon phosphate-citrate 0,1 M à pH 7. Cette valeur correspond à celle indiquée par d'autres auteurs (12) (61).

b) Aldéhyde formique

On peut caractériser et doser cet aldéhyde par polarographie. La réduction directe en alcool est difficile à mettre en évidence, car le potentiel de demi-vague est très négatif (−1,6 volt dans LiOH 0,1 N) (53). Nous avons préféré transformer le formaldéhyde en semicarbazone, plus aisément réductible ($E_{1/2}$ = −1,17 v. à pH 12). Cette technique recommandée par SOUCHAY et GRAIZON (80) donne d'excellents résultats tout en étant de réalisation facile, puisqu'il suffit d'ajouter au milieu de base du chlorhydrate de semicarbazide pour obtenir la formation de la semicarbazone réductible.

Une difficulté supplémentaire se présente pourtant dans notre cas, due à la présence de fortes quantités d'ions zinc en solution (ceux-ci proviennent de la réaction : $2\,HCl + Zn \longrightarrow ZnCl_2 + H_2$). Or la vague de réduction de Zn^{++} en Zn↓ se produit à peu près au même potentiel que celui où apparait la vague de la semicarbazone de la formaldéhyde.

Nous avons tourné la difficulté en masquant le zinc par addition d'éthylène diaminotétracétate disodique (Complexon III), puisque le chélate de zinc formé se réduit à des potentiels nettement plus négatifs.

La technique employée a été ainsi la suivante :

a) réalisation d'un premier polarogramme sur milieu contenant :

- la solution à étudier résultant de la réduction de la rhodanine par HCl + Zn en milieu alcoolique.

- le complexon

- la solution tampon à pH 12 (le plus favorable à la stabilité du chélate de zinc). On vérifie, grâce à ce premier polarogramme, que tout le zinc est bien complexé. (pas de vague entre $-0,7$ et $-1,4$ volt).

b) addition de chlorhydrate de semicarbazide à la solution précédente et réalisation d'un second polarogramme qui montre, en présence de formaldéhyde, une vague à $E_{1/2} = -1,17$ volt.

2/ Résultats obtenus

L'analyse par les deux techniques précédemment décrites nous ont montré qu'on obtenait après réduction de la rhodanine par l'hydrogène naissant (HCl + zinc) :

- de l'acide thioglycolique caractérisé par sa vague anodique à $E_{1/2} = -0,38$ v. tout à fait semblable à celle obtenue avec une solution étalon.

- du formaldéhyde caractérisé par la vague de sa semicarbazone et par comparaison avec des solutions surchargées de formaldéhyde étalon. La mise en évidence de HCHO a d'ailleurs été confirmée par la réaction classique avec l'acide chromotropique.

Cependant l'analyse quantitative rendue possible par la méthode polarographique a fourni des taux très inférieurs aux valeurs théoriques attendues :

Pour l'acide thioglycolique nous avons, sur plusieurs essais, obtenu en moyenne 40 % du chiffre théorique, malgré les précautions prises pour éliminer les risques d'erreurs par volatilisation (réduction dans un appareil étanche muni de flacons laveurs à la sortie du réfrigérant...). Pour l'aldéhyde formique nous n'avons pu dépasser un taux de 32 % en observant les mêmes précautions que pour l'acide thioglycolique.

3/ Possibilité d'une réaction secondaire aprés réduction de la rhodanine par l'hydrogène naissant (HCl + zinc)

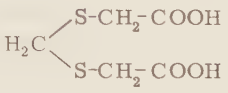
Nous nous sommes demandé si les chiffres, nettement inférieurs à la théorie, que nous avons trouvés n'étaient pas dus à une réaction entre l'acide thioglycolique et le formaldéhyde. Cette réaction est en effet théoriquement possible, comme l'ont rapporté BONGARTZ (9) puis HOLMBERG et MATTISON (52). Quand on chauffe les deux composés en présence d'un acide (HCl ou H_2SO_4) on obtient une masse cristalline blanche fondant aux alentours de 129° légèrement soluble dans l'eau, l'alcool et l'acétate d'éthyle et qui répond à la formule suivante :

$$2\ HS - CH_2 - COOH + HCHO \longrightarrow H_2C\begin{matrix} S - CH_2 - COOH \\ S - CH_2 - COOH \end{matrix}$$

Afin de vérifier si une telle réaction était possible dans notre cas, nous avons préparé le composé de condensation par la méthode décrite ci-dessus et nous avons obtenu un dérivé répondant bien aux critères décrits par les

auteurs allemands. (P. F. : 130° ; diacide ; formule brute vérifiée par analyse élémentaire).

En possession du produit de référence, nous avons alors cherché à mettre en évidence le diacide dans la solution résultant de la réduction de la rhodanine par l'hydrogène naissant. Après une légère concentration par distillation sous vide, nous avons obtenu, après plusieurs jours de maintien au réfrigérateur, un précipité blanc qui, comme le composé de référence, ne donne pas de vague polarographique, présente un point de fusion de 130° et se comporte par potentiométrie comme un diacide. La chromatographie en couche mince a également confirmé l'identité entre le produit isolé après réduction de la rhodanine et le composé



L'analyse chimique est aussi en faveur de cette identité.

	C	H	S	O
théorie :	30,6	4	32,7	32,7
trouvé :	30,5	3,8	32,9	–

On peut ainsi conclure de cette étude que, dans la réduction de la rhodanine, non substituée en 3, par l'acide chlorhydrique et le zinc, on obtient à côté de faibles quantités de formaldéhyde et d'acide thioglycolique une proportion importante du dérivé de condensation entre ces deux composés, formé grâce à l'acidité et à la température élevée du milieu réactionnel.

B - REDUCTIBILITE PAR VOIE ELECTROCHIMIQUE

Après avoir précisé les modalités de réduction par voie chimique de la rhodanine et de ses dérivés et montré que la réaction portait sur le groupement C = S en 2, nous nous sommes demandé si la voie électrochimique était également susceptible de s'appliquer aux rhodanines et quel serait, dans ces conditions, le processus de réduction. C'est ainsi qu'une étude d'ensemble de dérivés de la thiazolidine diversement substitués a été entreprise :

- par polarographie,
- par réduction à potentiel contrôlé,
- par coulométrie à potentiel contrôlé.

1/ Etude polarographique

a) Conditions expérimentales

Toutes les courbes intensité-potentiel ont été déterminées à l'aide d'un polarographe METROHM, équipé d'un stand de polarographie rapide, qui permet une accélération de la chute des gouttes de mercure par frappe contrôlée du capillaire. Cette modification de la polarographie classique présente comme avantage essentiel une diminution des oscillations du courant d'électrolyse permettant ainsi de supprimer pratiquement l'amortissement artificiel de ces oscillations. Les vagues polarographiques sont de ce fait plus faciles à mettre en évidence et le courant de diffusion i_d plus aisément calculable.

En outre, le défilement des potentiels peut être effectué à une vitesse plus grande qu'en polarographie classique, augmentant ainsi la rapidité des mesures.

Le potentiel de l'électrode à goutte de mercure a été déterminé par rapport à une électrode de référence Ag/AgCl/KCl M dont le potentiel à 25°C. est de + 0,22 v. par rapport à l'électrode normale à hydrogène (donc très voisin de celui de l'électrodè au calomel /KCl saturé : + 0,24 v (20).

b) Réduction de la rhodanine à l'électrode à goutte de mercure

Dès le début de notre travail, nous avons été gêné par le fait que la rhodanine présente une vague de réduction à des potentiels très négatifs. De ce fait, le palier de diffusion est très rapidement limité par l'apparition de la vague de réduction des protons, ($2\ H^+ + 2e^- \rightleftharpoons H_2$) ; ceci explique qu'en milieu très acide la vague de la rhodanine n'apparait pas.

Nous avons donc été amené à essayer un assez grand nombre de milieux de base surtout pour déterminer les meilleures conditions d'étude du processus réductionnel par électrolyse à potentiel fixé. Citons en quelques uns en insistant rapidement sur leurs avantages respectifs.

KCl M + éthanol à diverses concentrations : milieu favorable pour la réduction à potentiel fixé, car le palier de diffusion est très net et s'étend sur 40 mV environ à pH 7 (éthanol 45 %). Cependant, il n'est pas recommandable pour les déterminations de $E_{1/2}$ et i_d, ne possédant pas de pouvoir tampon (on sait que cette propriété est importante en polarographie organique qui exige une concentration bien fixée en H^+ (79)

L'influence de la concentration en éthanol sur $E_{1/2}$ est indiquée dans le tableau V. On remarque, comme c'est généralement le cas, que $E_{1/2}$ augmente en fonction de la concentration en alcool.

Tableau V

Variation de $E_{1/2}$ de la vague de la rhodanine dans le milieu de base KCl M + éthanol en fonction du pourcentage d'alcool

Pourcentage d'éthanol	$E_{1/2}$
0	- 1,41
10	- 1,46
20	- 1,49
30	- 1,51
40	- 1,55
50	- 1,59
70	- 1,63

- Tampons phosphate disodique - acide citrique de MAC ILVAINE (pH 2 à 8) et tampons d'acides citrique, orthophosphorique, borique - soude, de BRITTON-ROBINSON (pH 2 à 12) (15).

Ces tampons donnent de bons résultats pour l'étude polarographique. (fig. 6).

Nous indiquons dans le tableau VI la variation de $E_{1/2}$ et de i_d en fonction du pH dans les tampons de BRITTON-ROBINSON (B. R.), la concentration de la solution en rhodanine étant de 4.10^{-4} M.

Tableau VI

Variations de $E_{1/2}$ et i_d de la rhodanine en fonction du pH.

pH	$E_{1/2}$ (volt)	i_d (μA)
	-	-
2,3	-	-
3	-	-
4,2	-1,35	1,56
5	-1,42	1,36
6	-1,48	1,22
7	-1,54	1,04
7,9	-1,61	0,92
8,5	-1,66	0,76
9	-1,68	0,56
10	-	-
12	-	-

On remarque sur la figure 4 que la courbe $E_{1/2}$ = f(pH) est une droite ascendante entre pH 4 et pH 9 (domaine d'apparition de la vague cathodique). C'est également une droite qui représente la variation de i_d en fonction du pH, mais cette fois-ci descendante. (fig. 5)

Nous verrons l'explication à donner à cette dernière observation, relativement peu fréquente.

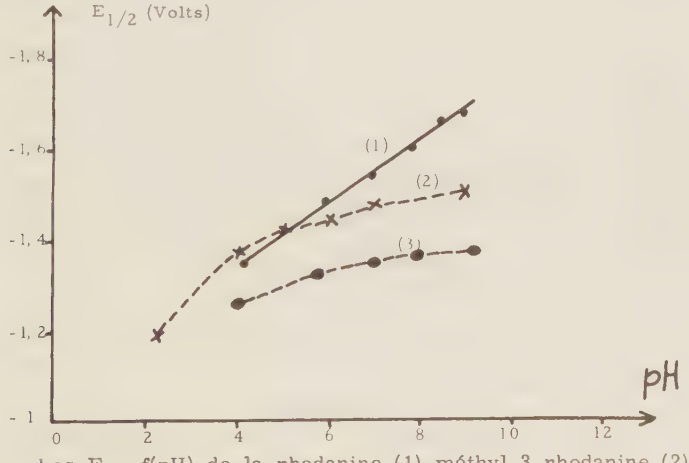


Figure 4 - Courbes $E_{1/2}$= f(pH) de la rhodanine (1) méthyl-3 rhodanine (2) et phényl-3 rhodanine (3)

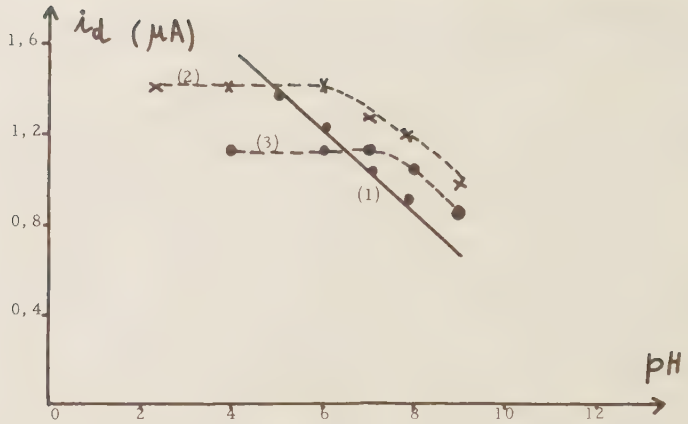


Figure 5 - Courbes id = f(pH) de la rhodanine (1) méthyl-3 rhodanine (2) et phényl-3 rhodanine (3) (concentration 4.10^{-4} M)

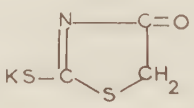
Le domaine de pH assez étroit où la vague de réduction apparait peut être expliqué par le $E_{1/2}$ fortement négatif. En effet, en milieu très acide (pH < 4), la réduction des protons qui se produit à un potentiel < -1,4 v. masque la vague de la rhodanine. En milieu très alcalin (pH > 9), la variation de $E_{1/2}$ = f(pH) est plus rapide que celle de la vague de réduction des protons et le résultat est finalement le même qu'en milieu acide.

- Milieux de base aux sels d'ammoniums quaternaires

La réduction des rhodanines ayant lieu, nous venons de le voir, à des potentiels fortement négatifs, nous avons essayé d'utiliser des milieux à base de sels d'ammoniums quaternaires. Pour la polarographie, les solutions d'iodure de tétraméthylammonium 0,2 M conviennent, mais elles présentent l'inconvénient de provoquer des dégagements d'iode à l'anode dans les réductions à E fixé. Nous avons pour cette raison, préparé des solutions d'acétate de tétraméthylammonium (T. M. A.) à pH 6 par neutralisation de solutions 0,1 M d'hydroxyde de T. M. A. par de l'acide acétique 0,1 M. Dans les solutions à base d'iodure de T. M. A., nous avons observé non plus une seule, mais deux vagues à $E_{1/2}$ = -1,49 et -1,82 v. Ces deux vagues sont de hauteur voisine et très proches chacune de la vague unique observée dans le tampon de BRITTON-ROBINSON ($E_{1/2}$ = -1,56 v). Nous pensons qu'il s'agit d'un second processus de réduction mis en évidence grâce au recul de la vague des protons dans le milieu aux ammoniums quaternaires. Malheureusement, le palier de diffusion de cette seconde vague est trop étroit pour que la réduction à potentiel fixé puisse être envisagée sans interférence avec la réduction des protons. (fig. 6)

c/ Réduction du dérivé alcalin de la rhodanine

Nous avons vu précédemment que la structure de ce composé était la suivante :



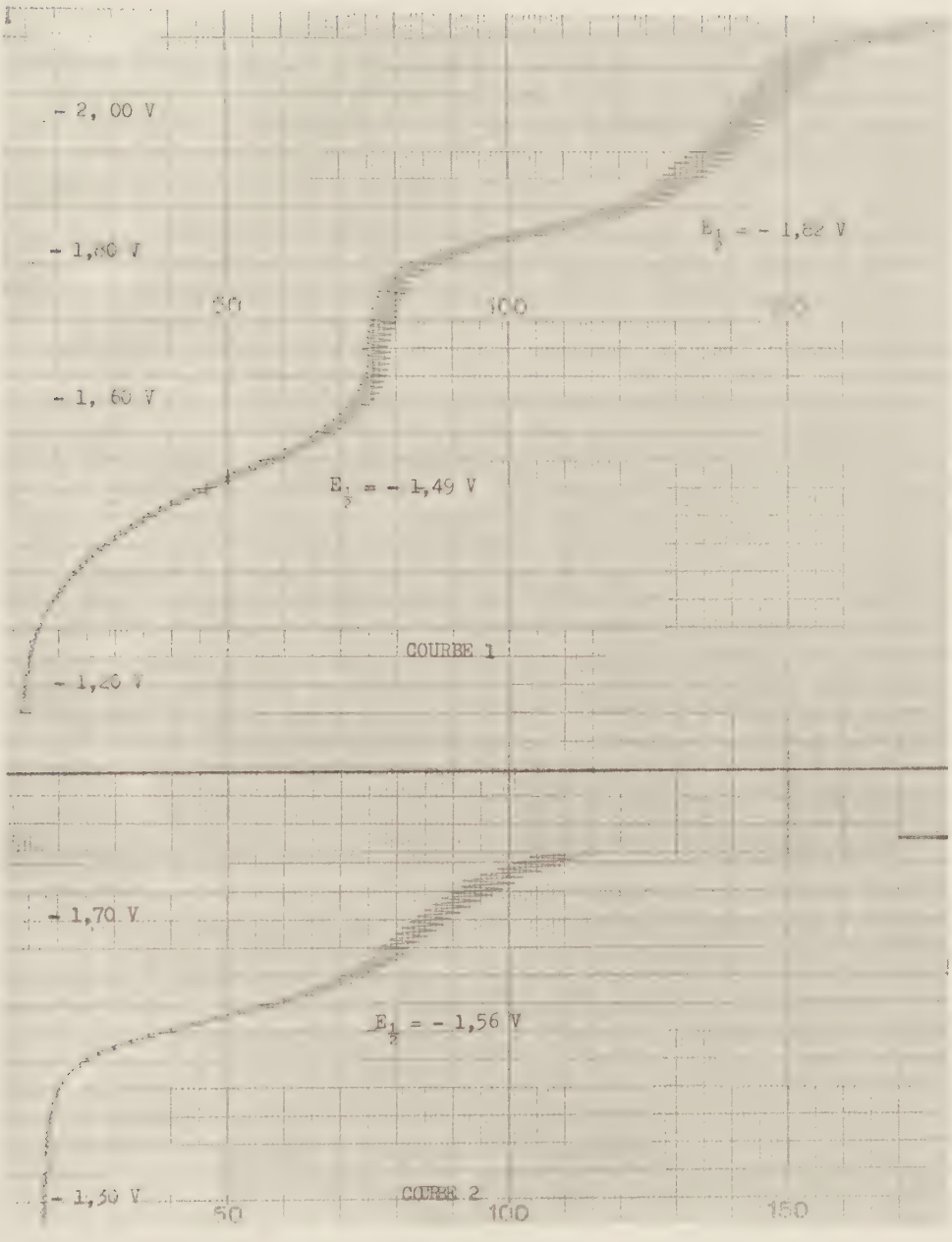


Figure 6 - Polarographie de la rhodanine
Courbe 1 - vague de réduction d'une solution 10^{-3} M dans l'iodure de tétraméthylammonium 0,2 M (pH 7)
Courbe 2 - vague de réduction d'une solution 10^{-3} M dans le tampon B. R. à pH 7
(Echelle : potentiels 8.10^{-3} V/mm - intensités : 5.10^{-8} A/mm)

Afin de déterminer si le processus de réduction de ce dérivé était le même que celui de la rhodanine, nous avons effectué l'étude polarographique dans les mêmes conditions opératoires. Nous avons observé que la réduction polarographique de la rhodanine et de son dérivé potassique était très comparable. Par exemple, dans le tampon de B. R. à pH 7, la rhodanine à la conc. 4.10^{-4}M donne une vague à $E_{1/2} = -1,54$ V et $i_d = 1,04$ µA, alors que le dérivé potassique fournit une vague à $E_{1/2} = -1,56$ V et $i_d = 1,02$ µA.

Il est donc vraisemblable que la processus de réduction est le même dans les deux cas et conduit à un dérivé de même configuration.

Dans l'iodure de tétraméthylammonium à pH 6, nous avons, de plus, caractérisé une seconde vague ($E_{1/2} = -1,79$ V) de même hauteur que la première ($E_{1/2} = -1,48$ V). Ce phénomène est identique à celui observé dans le cas de la rhodanine et pourrait également correspondre à un second processus réductionnel.

d/ Réduction des dérivés substitués en 3 de la rhodanine

Nous avons étudié la réduction polarographique des deux dérivés de substitution suivants :

- l'un par une chaîne grasse : la méthyl-3 rhodanine
- l'autre par une chaîne aromatique : la phényl-3 rhodanine

α) Méthyl-3 rhodanine

Comme pour la rhodanine, on observe une vague de réduction, parfois suivie d'une seconde vague à un potentiel plus négatif, mais dont i_d est sensiblement identique à la première. L'étude de la variation de $E_{1/2}$ en fonction du pH a été également réalisée et les résultats figurent dans le tableau VII.

Dans l'exemple présenté, le milieu de base était le tampon de BRITTON-ROBINSON et la concentration finale 2.10^{-4} M (soit la moitié de celle de la rhodanine dans l'exemple du tableau VI).

Tableau VII

Variations de $E_{1/2}$ et i_d de la méthyl-3 rhodanine en fonction du pH

pH	$E_{1/2}$ (V)	i_d (mm)	i_d (µA)
2,3	-1,19	35	0,70
4	-1,38	35	0,70
6	-1,44	36	0,72
7	-1,48	31	0,62
7,9	-1,49	30	0,60
9	-1,51	24	0,48
10	-	-	-

Nous observons ainsi que, par rapport à la rhodanine :

- la hauteur des vagues est sensiblement identique (par exemple, à pH 6 : 0,72 µA pour la méthyl rhodanine et 1,52 pour la rhodanine à concentration double).

- $E_{1/2}$ varie également en fonction du pH, mais la pente de la courbe est plus faible (fig. 4)

- La variation de i_d en fonction du pH est nulle jusqu'à pH 6 et ne devient nette qu'en milieu fortement alcalin. Ce phénomène, différent de celui observé avec la rhodanine (fig. 5), peut s'expliquer par l'absence de tautomérie en 2-3, mais avec possibilité d'une autre tautomérie en 4-5 apparaissant aux pH élevés (voir chapitre III)

- par rapport à la rhodanine, les $E_{1/2}$ à pH égal sont abaissés. La substitution en 3 favorise donc la réduction électrochimique de la rhodanine.

β) *Phényl-3 rhodanine*

Dans les mêmes conditions expérimentales que pour la méthyl-3 rhodanine, la phényl-3 rhodanine présente une réduction polarographique comparable. Cependant l'étude de la variation de $E_{1/2}$ en fonction du pH est rendue difficile par la très faible solubilité de la phényl-3 rhodanine dans l'eau, ce qui nous a obligé à effectuer les déterminations de $E_{1/2}$ en solution dans le tampon de BRITTON-ROBINSON et à la même concentration que pour la méthyl rhodanine (2.10^{-4} M), mais en ajoutant 10 % d'éthanol au milieu (tableau VIII)

Tableau VIII

Variation de $E_{1/2}$ et de i_d de la phényl-3 rhodanine en fonction du pH

pH	$E_{1/2}$	i_d (mm)	i_d (μA)
2,3	-	-	-
4	-1,27	28	0,56
6	-1,33	28	0,56
7	-1,35	28	0,56
7,9	-1,37	26	0,52
9	-1,37	21	0,42
10	-	-	-

Par rapport à la vague de réduction de la rhodanine on remarque que :

- la hauteur des vagues est sensiblement identique bien que légèrement plus faible,

- $E_{1/2}$ varie peu en fonction du pH (fig. 4)

- i_d varie peu en fonction du pH sauf en milieu très alcalin, comme dans le cas de la méthyl-3 rhodanine et sans doute pour la même raison (absence de tautomérie en 2-3 et possibilité de tautomérie en 4-5) (fig. 5).

- les $E_{1/2}$ sont abaissés par rapport à la rhodanine et à la méthyl-3 rhodanine. Par exemple à pH 7 les $E_{1/2}$ sont de : -1,54 V. pour la rhodanine, -1,48 V. pour la méthyl-3 rhodanine et 1,35 V. pour la phényl-3 rhodanine.

e) Comparaison de la réduction polarographique de la rhodanine avec celle de la thiazolidine comportant des groupements différents en 1 et 2

Afin de rechercher si la réduction électrochimique de la rhodanine portait, comme la réduction chimique, sur le C = S en 2, nous avons effectué dans les mêmes conditions expérimentales la polarographie de dérivés :

- soit ne comportant pas de C = S en 2 ; ex. :
  - thiazolidone-4 (CH_2 en 2)
  - dioxo-2-4 thiazolidine (CO en 2)
  - pseudothiohydantoïne (C = NH en 2)
- soit comportant un C = S en 2, mais pas de S en 1 : ex. :
  - thioxo-2 hydantoïne

Nous avons observé que quand le C = S en 2 était absent, aucune vague de réduction n'apparaissait entre 0 et 2 V., dans les conditions où la rhodanine en présentait une ou deux (tampon phosphate-citrate à pH 7). Par contre, une réduction a lieu avec la thioxo-2 hydantoïne ou le C = S en 2 existe. On peut donc conclure de cette étude que la réduction électrochimique a bien lieu sur le C = S en 2.

f/ Détermination du nombre d'électrons "n" entrant en jeu dans la réduction électrochimique de la rhodanine par polarographie

Plusieurs procédés sont habituellement utilisés pour déterminer "*n*". Nous éliminerons tout de suite la méthode "absolue" mettant en jeu l'équation d'ILKOVIC (19).

$$i_d = 607\ n\ m^{2/3}\ t^{1/6}\ D^{1/2}\ C$$

qui nécessite la détermination de tous les termes (sauf *n*), car cette technique est peu précise, en particulier par la difficulté de connaître le coefficient de diffusion D avec exactitude. La méthode coulométrique à potentiel contrôlé est la plus satisfaisante et nous l'avons mise en oeuvre sur plusieurs dérivés, comme nous l'exposerons dans un paragraphe suivant.

Cependant nous avons d'abord essayé de déterminer "*n*" par polarographie en opérant dans les mêmes conditions expérimentales :

- d'une part avec le dérivé étudié,
- d'autre part avec un composé très voisin dont le processus de réduction est connu.

En déterminant i_{d_1} du dérivé étudié et i_{d_2} du composé voisin et en faisant leur rapport, on voit que d'après l'équation d'ILKOVIC on obtient :

$$\frac{i_{d_1}}{i_{d_2}} = \frac{n_1}{n_2}\ \frac{D_1^{\frac{1}{2}}}{D_2^{\frac{1}{2}}}$$

Les deux composés étant de structure voisine, on peut supposer que leur coefficient de diffusion est très proche et de ce fait

$$\frac{i_{d_1}}{i_{d_2}} = \frac{n_1}{n_2} \qquad \text{et} \qquad n_1 \# n_2\ \frac{i_{d_1}}{i_{d_2}}$$

Nous avons donc préparé des dérivés nitrés de rhodanines qui peuvent servir de corps de comparaison, car le processus de réduction des dérivés nitrés est assez bien connu (13) (78). Par polarographie on met généralement en évidence 2 vagues : la première à 4 électrons et la seconde à 2 électrons (avec quelques composés on a une seule vague à 6 électrons).

$$R - NO_2 + 4e^- + 4H^+ \rightleftharpoons R - NH - OH + H_2O$$

$$R\,NH - OH + 2e^- + 2\,H^+ \longrightarrow R - NH_2 + H_2O$$

La seconde vague due à l'hydroxylamine n'apparait pratiquement qu'en milieu acide. Quand le pH augmente, la vague diminue, puis disparait, et il ne reste plus qu'une seule vague à 4e.

La réduction polarographique comparée de dérivés nitrés de la rhodanine a donné les résultats suivants (tampon BRITTON-ROBINSON à pH 7)

- p. nitro phényl-3 rhodanine :

$-NO_2$	$E_{1/2} = -0,61$ V	$i_d = 78$ mm
$-C = S$	$E_{1/2} = -1,44$ V	$i_d = 14$ mm

- phényl-3 rhodanine

$-C = S$	$E_{1/2} = -1,36$ V	$i_d = 26$ mm

Nous avons effectué la même comparaison entre la p. nitro benzylidène-5 rhodanine et la benzylidène-5 rhodanine dans les mêmes conditions opératoires que pour la précédente expérience. Les vagues de réduction de NO_2 et C = S présentent les valeurs suivantes :

- p. nitro benzylidène-5 rhodanine :

$-NO_2$	$E_{1/2} = -0,32$ V	$i_d = 48$ mm
$-C = S$	$E_{1/2} = -1,02$ V	$i_d = 15$ mm
	et $-1,13$ V	$i_d = 17$ mm

- benzylidène-5 rhodanine

$-C = S$	$E_{1/2} = -1,13$ V	$i_d = 19$ mm

Plusieurs *remarques* sont à effectuer à propos de ces résultats :

α) La réduction du NO_2 est différente pour la p. nitro phényl-3 rhodanine et pour la p. nitro benzylidène-5 rhodanine. Dans le premier cas $i_d = 78$ mm et dans le second $i_d = 48$ mm. Ceci peut provenir du fait que la réduction du NO_2 est dans le premier cas de 6e et dans le second de 4e. On sait en effet que certains dérivés nitrés (o et p. nitrophénol, o et p. nitraniline) donnent 1 seule vague à 6e. D'ailleurs dans le cas de la p. nitro phényl-3 rhodanine un polarogramme effectué en milieu très acide (HCl N) montre 2 vagues $E_{1/2} = -0,10$ V ($i_d = 56$ mm) ; $E_{1/2} = -0,66$ V ($i_d = 21$) dont la première représenterait le processus à 4 électrons.

β) La réduction due au groupement C = S existe dans les 2 cas mais la vague est diminuée par rapport à celle du dérivé non nitré. Nous pensons que la réduction du $-NO_2$ pouvant agir sur celle de la phényl-3 rhodanine elle-même, il convient d'effectuer la comparaison des hauteurs de

vague entre celle du NO_2 du dérivé nitré d'une part et celle du C = S de la rhodanine ou de son dérivé en 3 d'autre part.

γ) La comparaison des vagues montre ainsi que, si la réduction du NO_2 de la p. nitro phényl-3 rhodanine est à 6e, la vague de la phényl-2 rhodanine est à 2e. De même si la réduction du NO_2 de la p. nitrobenzylidène-5 rhodanine est à 4e, la vague de la benzylidène-5 rhodanine est à 2e.

En conclusion, il semble que le processus de réduction de la rhodanine à l'électrode à goutte de mercure ait lieu en 2 étapes, mettant chacune en jeu 2 électrons, la seconde étape n'étant mise en évidence que lorsque la molécule est substituée par des groupements facilitant la réductibilité (par exemple, existence d'une substitution en 5 étudiée plus loin) ou lorsque la polarographie est effectuée dans certains tampons reculant le potentiel de réduction des protons (sels d'ammonium quaternaires). Cependant, la technique polarographique de détermination de "*n*" étant approximative, il convient de compléter l'étude par électrolyse à potentiel fixé et par coulométrie.

g) Vague anodique de la rhodanine et de ses dérivés

Après avoir étudié la réduction de la rhodanine à l'électrode à goutte de mercure, nous avons voulu rechercher s'il n'existait pas un processus d'oxydation possible en imposant des potentiels anodiques à l'électrode indicatrice.

Pour la rhodanine elle-même, on observe une vague d'oxydation dont i_d et $E_{1/2}$ varient en fonction du pH comme le montre le tableau IX.

Tableau IX

Variation de $E_{1/2}$ et i_d de la vague anodique de la rhodanine en fonction du pH

pH	Milieu de base	$E_{1/2}$ (Volts)	i_d (μA) (C = 100 μg/ml)
5	citrate-phosphate 0,1 M	-0,03	1,1
6	-	-0,07	0,95
7	-	-0,12	0,96
8	-	-0,14	1
9	-	-0,17	0,8
10	soude-glycine	-0,21	0,8
11	-	-0,48	(vague due sans doute à l'apparition d'acide thioglycolique par hydrolyse)

Les dérivés substitués en 5 présentent également une vague anodique vers + 0,08 V à pH 7. Par contre, on n'observe pas de vague d'oxydation avec les dérivés substitués en 3, ce qui permet de penser que la tautomérie en 2-3 est nécessaire pour que la réaction électrochimique ait lieu.

Il convient d'indiquer également ici l'existence d'une vague anodique sur les produits de réduction des rhodanines à potentiel contrôlé. Pour la rho-

danine, par exemple, après réduction à pH 7 et à potentiel de -1,6 volt, on constate l'apparition d'une vague anodique à $E_{1/2} = -0,76$ volt, précédée d'une prévague tout à fait comparable à celle observée pour l'acide thioglycolique. On constate également l'apparition d'une telle vague après réduction à potentiel contrôlé de la méthyl-3 et de la phényl-3 rhodanine.

2/ Etude par réduction à potentiel fixé et controlé et coulométrie

La réalisation de réductions à potentiel fixé s'avère nécessaire pour déterminer le processus d'une réaction électrochimique. On peut grâce à cette technique, en effet, préparer les produits de réduction qui pourront être analysés. On opère la réduction en fixant E au niveau du palier de diffusion de la vague de réduction polarographique et on suit la diminution de i_d en fonction du temps de passage du courant. Si on mesure la quantité d'électricité nécessaire pour électrolyser totalement une masse connue du corps étudié (coulométrie à potentiel imposé) on peut calculer "n", sachant qu'il faut 96.500 $\times n$ coulombs pour électrolyser totalement 1 mole du composé. Cette méthode permet ainsi :

- l'étude cinétique de la réaction de réduction ou d'oxydation qui se produit à l'électrode en suivant par polarographie la modification des courbes intensité-potentiel. On peut également analyser les modifications de structure du composé en suivant les variations du spectre ultra-violet.

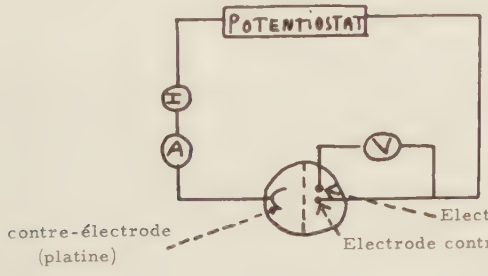
- l'analyse du ou des produits formés après réduction ou oxydation électrolytique.

- la détermination du nombre d'électrons, en calculant la quantité d'électricité mise en jeu au cours de l'électrolyse par intégration de la courbe de variation de i en fonction du temps.

$$Q = \int_{t_0}^{t} i\,dt$$

a) Technique employée

Nous avons utilisé un montage à trois électrodes selon le schéma ci-dessous (fig. 7) :



I = Intégrateur
A = Ampèremètre
V = Voltmètre

Figure 7 - Montage à 3 électrodes

La fixation et le contrôle du potentiel de l'électrode indicatrice (nappe de mercure) a été réalisée à l'aide d'un potentiostat TACUSSEL -P. R. T. 2000.

L'intégration de la courbe i = f(t) a été obtenue grace à un intégrateur INTEGRONIC TACUSSEL introduit, comme les autres appareils de mesure, dans le circuit de la contre électrode pour que leur résistance interne ne fausse pas le potentiel imposé à l'électrode de mesure.

La cellule d'électrolyse utilisée revêt ici une grande importance, car la chute ohmique observée est élevée par suite de la grande résistance du milieu de base due à l'addition fréquente d'un fort pourcentage d'alcool nécessité par la faible solubilité dans l'eau des dérivés étudiés.

En fait, le seul dispositif qui nous ait donné satisfaction est celui, mis au point dans le laboratoire du Professeur SOUCHAY, représenté dans le schéma ci-contre (fig. 8)

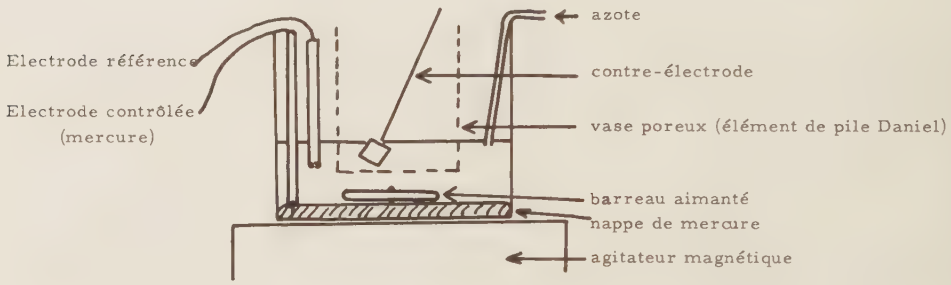


Figure 8 - Cellule d'électrolyse pour réduction à E fixé

Il présente l'avantage

1/ de donner une grande surface à l'électrode où se produit la réaction électrochimique (nappe de mercure) par rapport au volume de la solution électrolysée.

2/ de réduire la résistance due à la séparation entre compartiments anodique et cathodique.

3/ de permettre une agitation énergique de la solution. On peut ainsi réduire ou oxyder, en un temps assez court, une assez grande quantité de substance, ce qui augmente la précision de la méthode sans nuire au rendement de l'électrolyse.

Pour éliminer l'erreur due au courant résiduel, qui risque de donner des résultats par excès dans la mesure de la quantité de courant, on peut opérer de deux façon (21)

- soit en travaillant d'abord avec la solution du corps à doser dans le milieu de base approprié et en faisant varier E depuis une valeur où le courant d'électrolyse est nul jusqu'au maximum. L'électrolyse est poursuivie à ce potentiel jusqu'à retour à une valeur faible et constante de

l'intensité (courbe 1 de la fig. 9). On opère de la même façon avec le milieu de base seul (courbe 2 fig. 9).

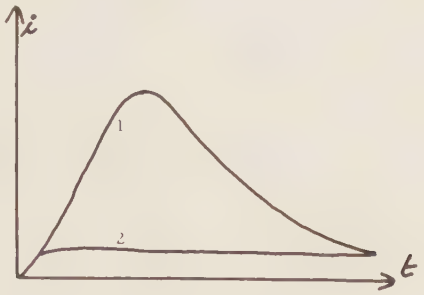


Figure 9 -

On déduit ensuite la quantité d'électricité intégrée selon la courbe 2, de celle calculée selon la courbe 1.

- soit en fixant d'emblée le potentiel choisi (en général celui correspondant au palier de diffusion de la vague étudiée) et en électrolysant à ce potentiel le milieu de base seul, jusqu'à ce qu'on atteigne une valeur de courant faible et constante.

On ajoute alors la substance à étudier sous un faible volume, par rapport à celui de la solution de base, puis on poursuit l'électrolyse jusqu'au retour à la valeur du courant minimum atteint dans l'électrolyse du milieu de base seul (fig. 10). Bien entendu, on ne comptera la quantité d'électricité Q qu'à partir de l'introduction de la substance analysée et on retranchera à la fin de l'expérience la faible quantité d'électricité correspondant à ce courant résiduel (Q').

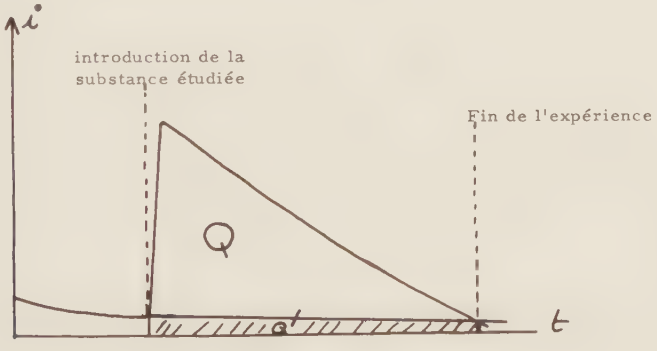


Figure 10 -
Q = quantité d'électricité consommée pour l'électrolyte de la substance étudiée
Q' = " " " " " du milieu de base

La mesure n'est satisfaisante que lorsque Q' est très petit devant Q. C'est cette seconde méthode qui nous a donné les meilleurs résultats et que nous avons généralement utilisée.

b) Réduction de la rhodanine à potentiel contrôlé

Grâce à la solubilité notable de la rhodanine dans l'eau, on peut opérer en solution 10^{-3} M sant ajouter de fortes proportions d'alcool, ce qui diminue beaucoup le courant résiduel. Nous avons travaillé dans des solutions tampon phosphate-citrate 0,1 M, dans KCl 0,2 à 0,5 M, avec et sans alcool, ou dans l'acétate de tétraméthyl ammonium 0,1 M, à pH 7. Il est cependant souvent délicat de fixer E, le palier de la vague de réduction étant étroit.

Nous reproduisons dans le tableau X le schéma de l'une des expériences que nous avons réalisées, effectuées sur 500 ml de solution 10^{-2} M dans un milieu de base formé de 20 % d'éthanol pur et 80 % de KCl 0,2 M. Le potentiel a été fixé à −1,8 volt.

Le nombre théorique de coulombs doit être :

Si la réduction a lieu avec 1 Faraday : 289,5 cbs

avec 2 " : 579,0 -

avec 3 " : 868,5 -

avec 4 " :1158,0 -

Tableau X

N° du prélèvement	i (mA)	Nombre de coulombs*	Hauteur de la vague polarographique (mm)	D. O. à 295 mμ
1	250	0	92	1,80
2	150	144	74	1,38
3	80	215	69	1,30
4	30	505	46	0,60
5	20	582	20	0,37
6	15	592	0	0,20

* Corrigés en tenant compte du courant résiduel

La variation du spectre ultra-violet est indiquée dans la figure 11. On remarque une diminution différente des 2 pics d'absorption au cours de la réduction. Le pic à 295 mμ diminue régulièrement, alors que le second pic (λ_{max} = 252 mμ) subit plutot un déplacement hypsochrome.

L'examen du tableau X montre que le processus de réduction de la vague à $E_{1/2}$ = −1,60 V est bi-électronique. Il faut signaler, en outre, qu'il apparait au cours de la réduction électrochimique une vague anodique à $E_{1/2}$ = − 0,64 V ; nulle au début de l'expérience, elle présente une hauteur de 125 mm (avec la même échelle que celle ayant servi pour l'expression de i_d de la vague réduite) à la fin de la réduction (échantillon 6).

Dans toutes les autres expériences réalisées, le même processus à 2 électrons a été trouvé et l'apparition d'une vague anodique vers −0,60 v également enregistrée. Les résultats cependant sont parfois entachés d'une erreur par excès, due à des réactions secondaires entre le mercure de l'électrode et les dérivés soufrés. Il y a formation de sulfure de mercure adsorbé par la paroi poreuse séparant anode et cathode, qui augmente la résistance interne de la cellule.

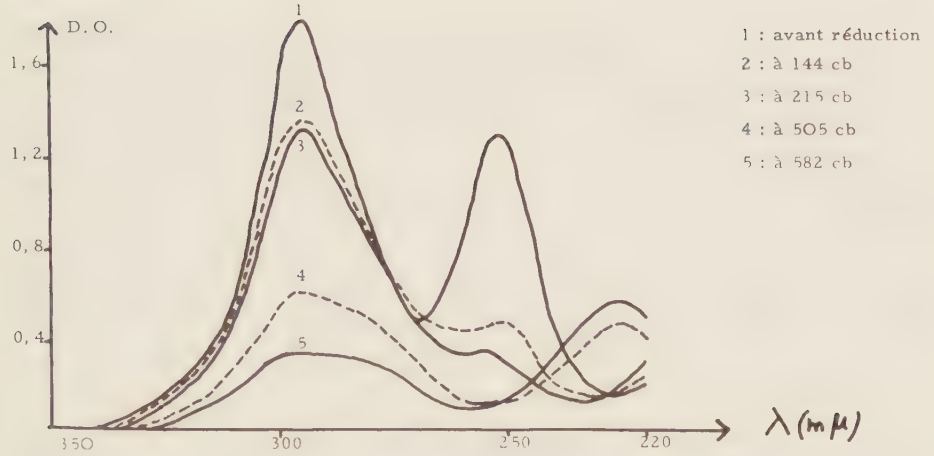


Figure 11 - Variation du spectre U.V. de la rhodanine au cours de la réduction

Il est donc important d'effectuer les expériences rapidement pour éviter le plus possible cette source d'erreurs.

Au cours de la réduction, on observe que la coloration de la solution passe du jaune au rose, puis au rouge par suite de la formation d'un nouveau composé. Celui-ci a été isolé et se présente comme fortement coloré en rouge et hygroscopique. L'étude spectrographique IR et UV de ce dérivé a été entreprise et sera rapportée.

Afin d'étudier le deuxième processus réductionnel correspondant à la vague à $E_{1/2}$ voisin de - 1,75 V. enregistré dans l'acétate de tétraméthylammonium, nous avons essayé de réduire la rhodanine à un potentiel plus élevé. Sans obtenir des résultats quantitatifs, nous avons pu observer toutefois que la coloration rouge disparaissait progressivement alors qu'apparaissait de l'hydrogène sulfuré facilement décelable.

c/ Réduction du dérivé potassique de la rhodanine

Ce dérivé étant très soluble dans l'eau, nous avons pu éliminer totalement totalement l'alcool du milieu de base.

Les résultats obtenus lors d'une expérience portant sur la réduction à -1,60 V. de 10 ml d'une solution 0,1 M du dérivé potassique de la rhodanine dans 150 ml d'acétate de tétraméthylammonium 0,1 M à pH 6,4 sont indiqués dans le tableau XI

Tableau XI

N° du prélèvement	i (mA)	Nbre de cbs	i_d polarographique (mm)
1	90	0	128
2	62	63	89
3	45	80	71
4	30	132	34
5	# 0	186	# 0

Le résultat théorique pour 2 Faradays étant de 193 cb, on voit que le processus est bien bi-électronique comme pour la rhodanine.

Dans une expérience effectuée dans un tampon acétate à pH 4,7 avec un potentiel fixé à -1,75 V. (10 ml de solution 10^{-1} M dans 500 ml de tampon), nous avons observé que la coloration de la solution, après être passée du jaune au rose, se décolorait à nouveau alors qu'apparaissait du H_2S. Par coulométrie nous avons obtenu 358 cb alors qu'un processus bi-électronique aurait exigé 193 cb. Le résultat obtenu (3,7 électrons) est peu précis, car nous nous trouvions trop près de la vague de réduction des protons ; nous pensons toutefois que, comme pour la rhodanine, nous avons réduit le dérivé potassique totalement selon le premier processus et partiellement selon le second processus (vérifié par polarographie).

d) Réduction de dérivés substitués en 3 de la rhodanine

Nous reproduisons ci-dessous les résultats obtenus lors de la réduction à potentiel controlé de la méthyl-3 rhodanine et de la phényl-3 rhodanine.

α/ Méthyl-3 rhodanine

Réduction de 300 ml de méthyl-3 rhodanine 5.10^{-3} M dans un milieu de base :

KCl 0,4 M -Ethanol 20 %- E fixé à -1,8 V

Résultat théorique : pour 1 électron : 144,7 cb

- 2 - : 289,5 cb

L'obligation ici de travailler en solution hydro-alcoolique et à une assez faible concentration (dérivé peu soluble dans l'eau) diminue la précision des résultats par rapport à ceux obtenus avec la rhodanine et son dérivé potassique, mais les valeurs trouvées restent cependant interprétables.

Tableau XII

N° du prélèvement	i (mA)	Nbre de cbs	polarographie : i_d (mm)	D. O. à 295 mμ
1	260	0	157	0,75
2	200	144	74	0,29
3	100	216	28	0,11
4	2	288	0	0,08

L'examen du tableau XII montre que le processus de réduction est à 2 Faradays comme pour la rhodanine et son dérivé potassique.

Deux constatations sont également à faire :

- il apparait au cours de la réduction une vague anodique à $E_{1/2} = -0,66$ V qui augmente au fur et à mesure de la réduction, fait déjà observé lors de la réduction de la rhodanine à E fixé.

- le polarogramme effectué sur la solution après réduction montre, en outre, une vague cathodique à $E_{1/2} = -1,8$ V. Ici encore on trouve le phénomène constaté avec la rhodanine.

Les spectres U. V. effectués sur les échantillons 1, 2, 3 et 4 montrent qu'au cours de la réduction on assiste à une diminution, d'intensité différente, des 2 pics d'absorption à 295 et 260 mμ avec, de plus, un déplacement vers les faibles λ (effet hypsochrome) puisque les λ_{max}, après réduction, s'abaissent à 275 et 250 mμ (fig. 12)

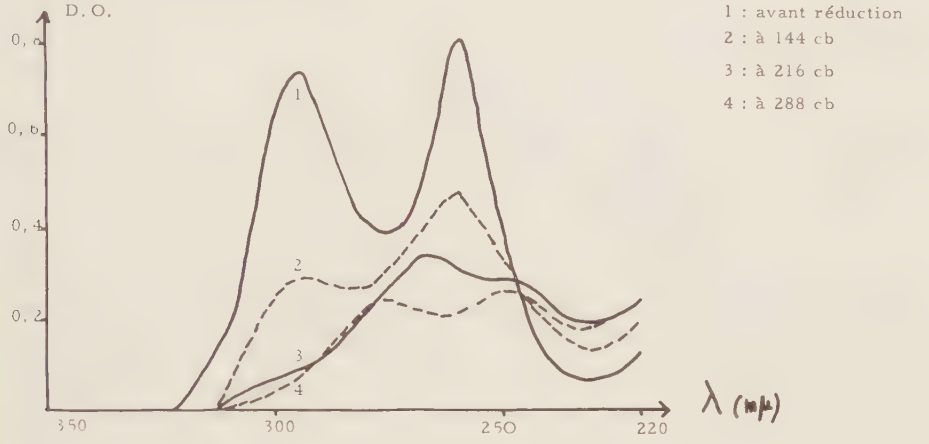


Figure 12 - Variation du spectre U. V. de la méthyl-3 rhodanine au cours de la réduction

β / *Phényl-3 rhodanine*

Les résultats obtenus ici sont beaucoup moins significatifs, car la phényl-3 rhodanine est très peu soluble, même en milieu fortement alcoolique. On peut toutefois conclure que la réduction a encore lieu selon un processus à 2 électrons.

Nous reproduisons ci-dessous (tableau XIII) les résultats obtenus par réduction à − 1,95 V, de 300 ml de solution de phényl-3 rhodanine à 1,7 10^{-3} M dans l'acétate de tétraméthylammonium 0,1 M -éthanol à 50 % (pH 7). Les valeurs théoriques sont de 49,6 cb pour une réduction à 1 électron et 99,2 cb pour 2e.

Tableau XIII

N° du prélèvement	i (mA)	Nbre de cb	polarographie : i_d (mm)	D. O. à 295 mμ
1	90	0	62	0,335
2	60	22	52	0,27
3	40	72	33	0,14
4	25	97	20	0,13
5	10	120	0	0,10

Compte tenu de la réduction du milieu de base (environ 18 cb) on peut admettre que le processus est bi-électronique.

Le spectre U. V. effectué sur chaque prélèvement montre une diminution progressive du pic à 295 mμ alors que le pic à 280 mμ reste presque inchangé

en intensité, mais subit un léger déplacement vers les fortes longueurs d'onde (fig. 13)

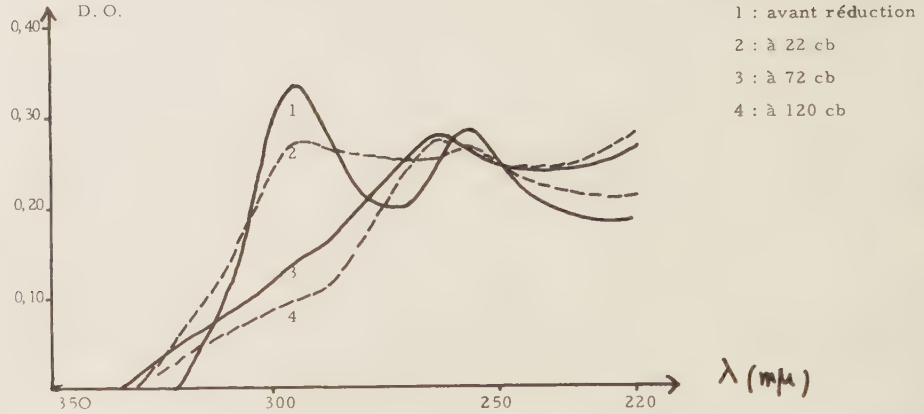


Figure 13 - Variation du spectre U. V. de la phényl-3 rhodanine au cours de la réduction

3/ Processus de réduction et d'oxydation électrochimique de la rhodanine et de ses dérivés de substitution en 3

Les résultats obtenus au cours des études polarographiques et coulométriques précédentes, nous permettent de tirer un certain nombre de conclusions quant au processus des réactions électrochimiques des dérivés de la thioxo-2 oxo-4 thiazolidine (26).

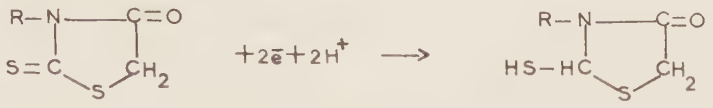
1/ Les vagues observées, en réduction comme en oxydation, à l'électrode à goutte de mercure sont dues à la présence du groupement C = S en 2. En effet, les dérivés ne possèdant pas ce groupement (Oxo-4 ; dioxo-2-4 ; imino-2 oxo-4 thiazolidine), ne sont pas réduits à cette même électrode avant - 2 V. D'autre part, l'étude des spectres IR effectués sur les produits de couleur rouge-orangé, isolés après réduction, montre la disparition des bandes C = S alors que les autres bandes caractéristiques sont conservées, notamment celle du C = O.

2/ La vague de réduction vers - 1,5 v. de la rhodanine et de ses N-dérivés correspond à 2 Faraday. Le processus est irréversible (aspect des courbes) et $E_{1/2}$ varie linéairement en fonction du pH. De même i_d diminue en fonction du pH, ce qui peut s'expliquer par une variation de la constante de diffusion consécutive à une modification de structure, comme nous l'indiquons ci-dessous, mettant en jeu la tautomérie 2-3.

3/ Cette première vague de réduction à 2e peut être suivie, dans certains cas, d'une seconde vague de même hauteur, mais dont le potentiel de demi-vague, très négatif (- 1,75 V à pH 7) en rend l'apparition irrégulière et l'étude difficile. Elle est plus facile à mettre en évidence après réduction à potentiel contrôlé de la 1ère vague. Bien que nous n'ayions pu calculer n par réduction à E contrôlé et coulométrie, on peut, par comparaison avec la première, attribuer à cette seconde vague un processus bi-électronique.

Le processus de réduction pourrait être ainsi expliqué :

a) La première vague de réduction à 2e ($E_{1/2}$ voisin de - 1,5 v) correspondrait à la réaction suivante :



La formation d'un dérivé à groupement thiol -SH est indiquée par l'apparition d'une réaction de GROTE positive (coloration violacée par le pentacyanoaquoferrate trisodique (75) après réduction à potentiel contrôlé des rhodanines N-substituées, alors que normalement cette réaction est négative (Notons que la rhodanine libre est susceptible par le jeu de la tautomérie 2-3, de fournir une telle réaction colorée).

De plus, il apparait dans les polarogrammes effectués au cours des électrolyses à potentiel contrôlé une nouvelle vague anodique à - 0,6 V. environ, souvent précédée d'une prévague qui peut-être attribuée au dérivé thiol formé. En effet, cette vague présente toutes les caractéristiques décrites à propos de la réduction électrochimique de dérivés à fonction thiol (14) (57) (acide thioglycolique ou cystéine notamment). Il ne peut toutefois pas s'agir d'une formation d'acide thioglycolique (due à une scission hydrolytique de l'hétérocycle), le $E_{1/2}$ de celui-ci étant nettement différent (vérifié par polarographie d'une solution de rhodanine réduite additionnée d acide thioglycolique).

On sait que cette vague anodique est due à la réaction des groupements thiols avec l'électrode de mercure et a l'absorption du sel mercureux formé sur l'électrode elle-même selon la réaction.

$$RSH + Hg^{+} \longrightarrow RS - Hg + e^{-} + H^{+}$$

b) la seconde vague de réduction à 2e serait due à un deuxième stade de réduction selon la réaction :

En effet, on constate l'apparition de H_2S quand on réduit la rhodanine et ses dérivés à un potentiel très négatif. Cette formation de H_2S est concomitante à la disparition progressive de la coloration rouge prise par la solution, lors du premier stade de la réduction, et attribuée aux composés thiols formés, que nous avons pu isoler et étudier par spectrographie UV et IR.

En outre, nous avons pu identifier la phényl-3 thiazolidone-4 par chromatographie en couche mince, après réduction à potentiel très négatif de la phényl-3 rhodanine. Le Rf du composé isolé est en effet identique à celui d'une substance de référence préparée par synthèse.

On constate ainsi que la réduction électrochimique de la rhodanine conduit en définitive au même composé que la réduction chimique par l'hydrogène naissant (zinc et acide chlorhydrique). Cependant, la réduction sur cathode de mercure permet d'isoler un stade intermédiaire, avec apparition d'un groupement thiol en 3, contrairement à la voie chimique.

Il reste à expliquer pourquoi la réduction électrochimique en milieu alcalin (ou celle du dérivé potassique de la rhodanine) ne donne pas lieu à l'apparition de vagues polarographiques de réduction différentes de celles observées en milieu acide.

En milieu acide, en effet, le forme thiocétonique -NH - C - domine
                                                    ||
                                                    S

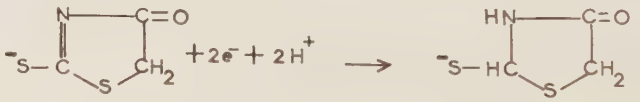
alors qu'en milieu alcalin, du fait de la tautomérie 2-3, la forme thiolique -N = C - est prédominante. On ne se trouve pas ici, en fait, en présence
                                                    |
                                                    S-

d'un simple phénomène d'ionisation d'un acide selon la réaction,

$$AH \rightleftharpoons A^- + H^+$$

qui permet souvent d'observer deux processus de réduction différents pour AH et A^- (avec en outre possibilité d'apparition de vagues cinétiques ou catalytiques selon la vitesse de la réaction de recombinaison de droite à gauche, dont la théorie a été donnée par BRDICKA (11) et rappelée par SOUCHAY à propos des oximes (81) ; nous en décrirons nous-même un exemple lors de l'étude des dérivés nitrosés en 5 de la rhodanine).

Ici nous nous trouvons, en plus de l'ionisation, devant un phénomène de tautomérie avec apparition d'une double liaison en 2-3. Le processus de réduction en milieu alcalin reste donc le même qu'en milieu acide et peut s'écrire :



Le potentiel $E_{1/2}$ reste ainsi identique en milieu acide et alcalin, car on aboutit finalement à un composé de même structure.

Par contre, nous avons observé que i_d diminue en fonction du pH. Ce phénomène pourrait s'expliquer par une différence dans les constantes de diffusion du dérivé thiocétonique HN - C - et du dérivé tautomère N = C -, Si
                                  || |
                                  S   S-

en effet, la constante de diffusion de la seconde forme est moins élevée que celle de la première, il est normal que i_d diminue en fonction du pH, la seconde forme augmentant au fur et à mesure que la première décroit.

Le processus d'oxydation peut être expliqué en fonction des observations décrites plus haut et que nous résumons ici :

- apparition de vagues anodiques à $E_{1/2}$ voisin de $-0,10$ V. et variant en fonction du pH, mais seulement à partir de pH 6.

- existence de telles vagues pour la rhodanine et ses dérivés substitués en 5, mais non pour ceux substitués en 3.

- constatation que la hauteur de ces vagues est environ moitié de celle de la vague de réduction à 2e et augmente légèrement en fonction du pH.

Ces faits nous permettent de penser qu'il s'agit, en fait, de phénomènes dus à l'apparition de groupements SH, par le jeu de la tautomérie 2-3, déjà

décrite plus haut. Par action du thiol sur l'anode de mercure, on aurait formation d'un sel mercureux qui s'adsorberait ensuite sur l'électrode (47) (61)

$$R - SH + Hg^{+} \longrightarrow RS - Hg + H^{+} + e^{-}$$

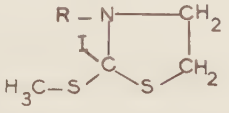
Il s'agirait donc du même mécanisme que pour la vague anodique observée après réduction des dérivés de la rhodanine à potentiel contrôlé qui, elle aussi, fait apparaître un groupement -SH. Dans ce cas, cependant, $E_{1/2}$ est plus négatif, ce fait pouvant s'expliquer par l'absence de double liaison en α du groupement thiol, alors que cette double liaison existe dans la forme tautomère -N = C - de la rhodanine et de ses dérivés non substitués en 3.
SH

III - REACTION SUR LE GROUPEMENT C=S : ADDITIONS ET SUBSTITUTIONS

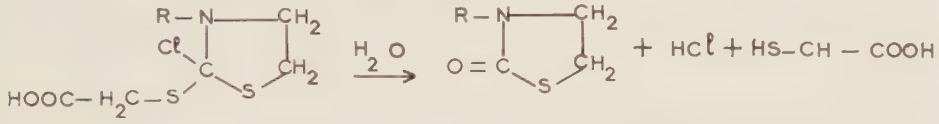
A - REACTIONS D'ADDITION

Certains dérivés de la thiazolidine comportant un groupement C = S en 2 sont susceptibles de se prêter à des réactions d'addition sur le groupement C = S en donnant naissance à des composés stables ou à des intermédiaires éventuels au cours de réactions impliquant le départ de l'atome de soufre.

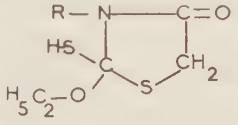
C'est ainsi que WILL (86) et FÖRSTER (29) obtiennent des dérivés cristallisés par action de l'iodure de méthyle sur des dérivés N-substitués de la thioxo-2 thiazolidine, répondant à la formule :



On admet également que l'action de l'acide monochloracétique sur les mêmes composés donne un dérivé d'addition intermédiaire, hydrolysé ensuite avec formation d'une oxo-2 thiazolidine (27) :



Il a été également signalé que le groupement C = S des rhodanines peut fixer une molécule d'alcoolate de sodium avec formation d'un alcoxy-mercaptan après action d'un acide (51) :



Nous avons voulu rechercher si certaines de ces réactions d'addition étaient possibles avec la rhodanine elle-même et ses dérivés de substitution en 3, dans le but plus particulier de passer du groupement C = S au groupe-

ment C = O par hydrolyse des dérivés d'addition formés. Cette réaction permettrait ainsi le passage de la série des thioxo-2 oxo-4 thiazolidines à celle des dioxo-2-4 thiazolidines.

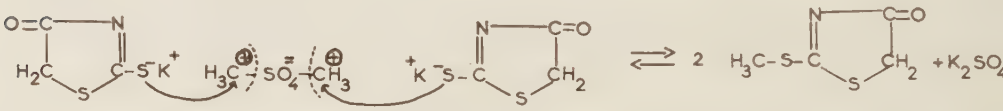
1/ Action de l'iodure de méthyle

En faisant agir directement l'iodure de méthyle sur une solution éthérée, acétonique ou alcoolique de rhodanine, de méthyl-3 ou de phényl-3 rhodanine, on obtient rapidement une coloration rouge intense de la solution avec formation de mercaptans à odeur caractéristique. Nous n'avons jamais pu isoler de dérivés d'addition et nous pensons qu'il se produit, sur une fraction de la rhodanine, une désulfuration très rapide de la molécule avec apparition de méthyl mercaptan, alors qu'une autre fraction reste inattaquée.

Nous nous sommes demandé si le dérivé alcalin de la rhodanine pouvait être utilisé comme matière première dans la formation de dérivés d'addition sur la double liaison du C = S. Avec l'iodure de méthyle, nous avons obtenu les mêmes réactions qu'avec la rhodanine avec désulfuration en 3. Le sulfate de méthyle, par contre, fournit des résultats beaucoup plus intéressants.

2/ Action du sulfate de méthyle sur le dérivé alcalin de la rhodanine

Notre idée de départ supposait que l'action du sulfate de méthyle sur le dérivé potassique de la rhodanine permettrait d'obtenir une réaction de double décomposition, selon le schéma :



En opérant dans un milieu où le sulfate de potassium est le seul composé peu soluble, la réaction se trouverait déplacée de gauche à droite et nous pourrions obtenir le dérivés S–CH_3 de la rhodanine.

En fait, selon le mode opératoire adopté, nous avons observé deux réactions différentes :

a) en agitant pendant quelques heures une solution hydro-alcoolique du dérivé potassique de la rhodanine avec le sulfate de méthyle, on obtient un dérivé jaune cristallisé, (P.F. : 170°C.), peu soluble dans l'eau et assez soluble dans l'alcool, qui présente les caractéristiques suivantes :

• *spectre UV* : 1 seul maximum d'absorption à $\lambda_{max.}$ = 300 mμ (alors que la rhodanine présente 2 bandes d'absorption à 294 et 252 mμ)

• *spectre IR* : - disparition des bandes caractéristiques du C = S

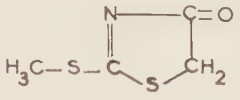
- existence de la bande du C = O, mais légèrement déplacée comme dans le dérivé potassique de la rhodanine.

- apparition d'une bande à 1350 cm^{-1} qui pourrait être rapportée à l'existence d'un groupement S–CH_3 (70)

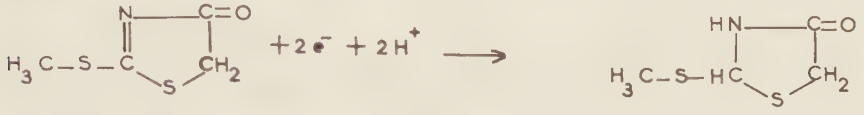
• *polarographie* : une vague de réduction de hauteur voisine de celle de la rhodanine, mais avec un $E_{1/2}$ nettement inférieur (– 1,29 V contre – 1,6 V. pour la rhodanine et – 1,74 V. pour son dérivé potassique dans les mêmes conditions opératoires).

Notons enfin, que l'étude par *chromatographie en couche mince* montre un Rf différent des autres dérivés de la thiazolidine que nous avions précédemment préparés.

L'analyse élémentaire du composé isolé correspond bien à la composition d'un dérivé de formule :

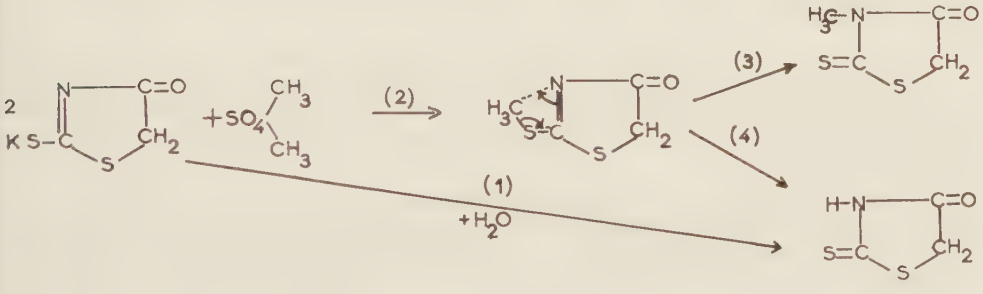


Une telle structure répond aux caractéristiques spectrales indiquées ci-dessus et la réduction polarographique à 2e (par comparaison avec la rhodanine) est possible, selon le schéma :



b) En opérant en solution dans l'éthanol absolu, on observe après 24 h. environ, l'apparition de cristaux de sulfate de potassium. Le filtrat jaune obtenu a d'abord été soumis à la chromatographie en couche mince, qui révèle la présence de deux composés, en proportions à peu près équivalentes et dont l'un est la rhodanine. Après avoir ajouté environ 30 % d'eau puis évaporé lentement la solution à basse température et sous vide, on isole le second composé, moins soluble que la rhodanine elle-même. Par son point de fusion et sa composition élémentaire d'une part, par études spectrographiques UV et IR et par polarographie d'autre part, nous avons pu constater non sans surprise, que le composé formé n'était autre que de la méthyl-3 rhodanine.

La réaction générale du sulfate de méthyle sur le dérivé potassique de la rhodanine peut donc être représentée selon le schéma suivant :



Réactions (1) *et* (4) : La réaction (1) s'explique facilement par une décomposition partielle du dérivé alcalin de la rhodanine. Nous avons pu mettre cette réaction en évidence par chromatographie en couche mince de solutions alcooliques de rhodanate de potassium. Il est donc plus légitime d'expliquer la formation de rhodanine par cette réaction directe plutôt que par la réaction (4) qui est toutefois possible, comme nous l'avons également vérifié.

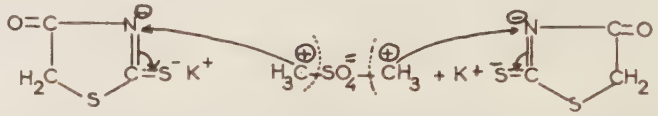
Réaction (2) : Nous avons vu plus haut qu'elle était possible puisque nous avons pu isoler le dérivé S-CH_3 en opérant dans certaines conditions. Ce dérivé est peu stable cependant en solution et tend à donner rapidement soit la N-

méthyl rhodanine, soit la rhodanine elle-même. Nous verrons qu'il peut en outre être hydrolysé, avec cette fois désulfuration de la molécule.

Réaction ③ : Cette réaction est très intéressante puisqu'elle permet d'entrevoir un nouveau mode de synthèse des dérivés de la rhodanine substitués en 3.

ARAPIDES (6) avait déjà observé un tel type de réaction en faisant agir de l'iodure de méthyle (ou des alcoolates ou des phénates) sur la dioxo-2-4 thiazolidine.

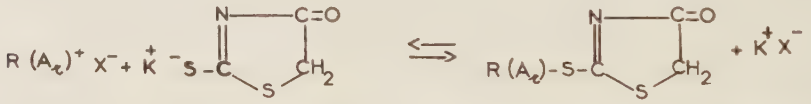
Notons qu'il n'est pas absolument nécessaire d'imaginer le passage par le stade S-CH_3, suivi d'une migration du groupement méthyl sur l'azote en 3 avec disparition de la double liaison en 2-3. En effet, la formation de N-méthyl rhodanine peut également s'expliquer par une réaction de double décomposition entre le dérivé alcalin de la rhodanine et le sulfate de méthyle avec fixation directe du CH_3 sur l'azote.



Toutefois, l'isolement d'un dérivé S-CH_3 rend l'hypothèse de sa formation intermédiaire vraisemblable.

3/ Action d'halogénures d'alcoyle (ou d'aryle) sur le dérivé alcalin de la rhodanine

A la suite des résultats obtenus avec le sulfate de méthyle, nous avons pensé que certains dérivés halogénés pouvaient également réagir par double décomposition avec le dérivé potassique de la rhodanine, selon la réaction :



L'équilibre peut être déplacé de gauche à droite en éliminant de la réaction soit KX (milieu fortement alcoolique par exemple), soit le dérivé S-alcoylé (ou arylé) de la rhodanine (milieu aqueux ou hydro-alcoolique à faible pourcentage en alcool).

Nous voulions ainsi rechercher si la formation de N-dérivés était possible par cette voie, comme nous l'avions constaté avec le sulfate de méthyle. Nous avons choisi comme dérivés halogénés le chlorure de benzyle et l'acide monochloracétique, puisque nous possédions comme substances de référence respectivement la benzyl-3 rhodanine et l'acide N-rhodanine acétique.

a). Action du chlorure de benzyle

Par agitation à température ordinaire d'une solution alcoolique (éthanol à 90°) du dérivé potassique de la rhodanine et de chlorure de benzyle en quantité équimoléculaire, on observe après 24 heures un précipité de chlorure de potassium. L'évaporation partielle de la solution brunâtre, à basse température et sous vide, provoque la précipitation d'un composé fortement coloré, fondant avec décomposition vers 65°C. L'étude générale, telle que nous l'avons décrite à propos de dérivés S-CH_3 a donné les résultats suivants :

● *Spectre U.V* : 3 maxima d'absorption ($\lambda_{max.}$ 385, 275 et 230 mμ)

Le composé examiné ne correspond donc pas à la benzyl-3 rhodanine puisque celle-ci ne présente que les 2 max. d'absorption caractéristiques de la rhodanine et de ses dérivés substitués (295 et 257 mμ).

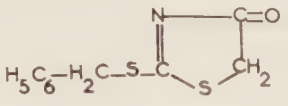
● *Spectre I.R* : disparition presque totale des bandes caractéristiques C = S

Présence des bandes C = O et C = N. Existence d'une bande à 1425 cm^{-1} d'interprétation délicate car elle n'existe dans aucun autre des dérivés de la thiazolidine que nous avons étudiés.

● *Polarographie* : Vague de réduction à - 0,92 V. alors que dans les mêmes conditions la benzyl-3 rhodanine présente une vague de même hauteur mais à $E_{1/2}$ = - 1,42 V.

● *Chromatographie en couche mince* : (sur gel de silice, dans un solvant chloroforme-éthanol) : Révèle un Rf différent de celui des substances de référence : rhodanine, dérivé potassique, benzyl-3 rhodanine.

L'ensemble des résultats précédents permet d'attribuer au composé obtenu la structure suivante, caractérisant un dérivé S-benzylé :



L'analyse élémentaire confère à cette molécule la constitution d'une benzyl-rhodanine mais les caractères spectraux, polarographiques et chromatographiques sont en faveur non pas d'une substitution à l'azote, mais sur le groupement SH de la forme thiolique tautomère. Analyse :

	C	H	N	S	
Théorie :	54	4	6,3	28,6	p. cent
trouvé :	53,4	3,92	6,55	28,8	" "

b) Action de l'acide monochloracétique ou de ses sels

Nous avons utilisé deux modes de préparation en milieu aqueux ou hydro-alcoolique.

- d'une part avec l'acide monochloracétique en solution aqueuse réagissant sur une quantité equimoléculaire du dérivé potassique de la rhodanine. Dans ces conditions le chlorure de potassium reste en solution et c'est un composé de couleur chamois qui précipite (P. F. voisin de 250° avec décomposition).

- d'autre part avec le monochloracétate de potassium en solution hydro-alcoolique (éthanol à 70°), agité avec le dérivé alcalin de la rhodanine. Après 1 heure environ, le milieu devient brunâtre et se rend brusquement en masse. Les cristaux jaune-brun isolés par filtration sont solubles dans l'eau, mais par addition d'acide chlorhydrique un précipité de couleur chamois apparait que l'analyse nous a montré être identique au composé obtenu dans la première technique.

• *Spectre UV* : 2 max. d'absorption à 335 et 227 mμ, différents de ceux de l'acide N-rhodanine acétique (293 et 257 mμ)

• *Spectre IR* : absence des bandes C = S et - N - C = S

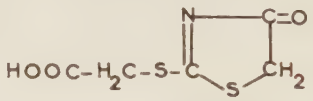
présence de la bande C = O

présence d'une bande à 1335 cm^{-1} qui pourrait être due à un groupement $-S-CH_2-$ par analogie avec la bande à 1325 cm^{-1} fournie par le groupement $-S-CH_3$

• *Polarographie* : une vague de réduction à −1,65 V. alors que dans les mêmes conditions, l'acide N-rhodanine acétique présente une vague à −1,51 V.

• *Chromatographie en couche mince* : dérivé à Rf différent de ceux de la rhodanine, du dérivé potassique et de l'acide N-rhodanine acétique.

D'après les caractères exposés, nous pensons pouvoir attribuer au composé obtenu la structure d'un dérivé S-acétique :



La formule brute est en effet confirmée par l'analyse élémentaire :

	O	H	N	S	
Théorie :	31,4	2,6	14	33,5	p. cent
Trouvé :	31,35	2,5	12	29,5	p. cent

Cette formule brute est aussi celle de l'acide N-rhodanine acétique, mais les autres critères analytiques montrent que le composé chamois étudié ne peut en aucun cas être identifié au dérivé N-acétique.

Remarque : Devant l'intérêt des 2 réactions précédentes, nous avons entrepris l'étude d'autres réactifs que le chlorure de benzyle ou l'acide monochloracétique : bromure de benzyle, chloracétamide, chloracétate d'éthyle. La caractérisation des composés obtenus est en cours.

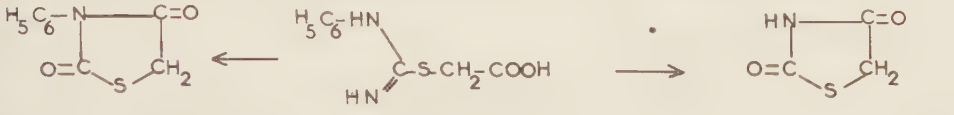
La possibilité de migration sur l'azote en 3, obtenue avec le sulfate de méthyle, nous avait laissé entrevoir une généralisation des réactions de transposition à partir d'autres dérivés S-arylés ou alcoylés. Nous n'avons pu jusqu'ici parvenir à ce résultat ; ceci pourtant ne signifie nullement, pensons nous, que la propriété est uniquement limitée au dérivé méthylé, mais simplement que les conditions opératoires favorables à une telle réaction ne se trouvaient pas remplies, alors qu'au contraire les conditions optima pour l'obtention de S dérivés étaient réalisées.

B - REACTIONS AVEC DEPART DE L'ATOME FIXE SUR LE C EN 2 (passages : C = NH ⟶ C = O ⟵ C = S)

La comparaison des formules des thioxo-2 oxo-4 thiazolidines, des dioxo-2-4 thiazolidines et des imino-2 oxo-4 thiazolidines souligne que la seule différence entre ces 3 séries de composés réside dans le groupement fixé sur le C en 2. Il paraissait intéressant de rechercher la possibilité de passage direct entre ces différents composés, en interchangeant les 3 éléments isostères S, O ou NH. Nous avons repris l'ensemble des réactions dont certaines sont déjà connues, en recherchant particulièrement la possibilité de passage de la série de la rhodanine (S en 2) à celle de la dioxo-2-4 thiazolidine (O en 2).

1/ Passage du C=NH au C=O

C'est la transformation la plus facile, puisqu'il suffit de chauffer légèrement les pseudothiohydantoïnes (C = NH) en milieu acide pour passer aux acides sénevolacétiques (C = O) (64) (54) (84). On observe parfois au cours de cette hydrolyse des réactions secondaires aboutissant à des transpositions. C'est ainsi que WHEELER et JOHNSON (84) ont constaté qu'en partant de la phényl-3 pseudothiohydantoïne, on obtenait non seulemenr la phényl-3 dioxo-2-4 thiazolidine attendue (I), mais aussi la dioxo-2-4 thiazolidine non substituée en 3 (II). Ces auteurs supposent qu'on a dans un premier temps ouverture du cycle avec formation d'acide phényl thiohydantoïque (III), puis, dans un deuxième temps, cyclisation aboutissant à la fois aux composés I et II.



(I) (III) (II)

De nombreuses transpositions possibles (en particulier entre NH en 2 et N en 3) sont décrites par ces mêmes auteurs ; il faut en rapprocher les possibilités de migration que nous avons observées avec la rhodanine entre le S en 2 et le N en 3 (voir plus haut).

Nous avons repris la réaction de passage du C = NH au C = O sur la pseudothiohydantoïne elle-même, en recherchant, grâce à la chromatographie en couche mince, la formation éventuelle de composés issus de réactions secondaires.

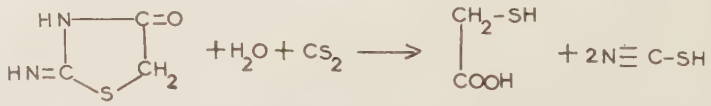
On porte à l'ébullition une solution de 2 g de pseudothiohydantoïne dans 200 ml d'eau en présence de 5 ml d'HCl comme agent solvant. Après réduction du volume à 50 ml, on refroidit la solution dans la glace. Il se produit rapidement un précipité cristallisé de dioxo-2-4 thiazolidine (P. F. 124°C. ; Spectre UV identique au produit de référence).

L'analyse de la solution restante par chromatographie en couche mince ne montre que la présence de pseudothiohydantoïne non transformée et de dioxo-2-4 thiazolidine restée en solution. Nous pensons donc qu'il ne s'est pas formé d'autre dérivés (thiazolidiniques ou à fonction thiol) par réactions secondaires.

2/ Passage du C=NH au C=S

MIOLATTI (68) a décrit le passage des pseudothiohydantoïnes aux rhodanines substituées par action sur les premières du sulfure de carbone. La rhodanine elle-même est obtenue suivant la réaction :

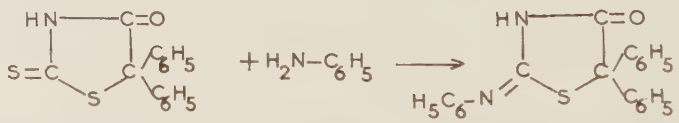
Toutefois le rendement est mauvais, à cause de la réaction secondaire suivante qui provoque une coupure de la molécule :



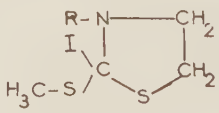
DIXON (25) a obtenu la même transformation par action du sulfure de carbone à haute température sur le dérivé à l'azote en 2 de la pseudothiohydantoïne.

3/ Passage du C=S au C=N-R

La formation de pseudothiohydantoïnes substituées à partir de rhodanines a été décrite par WHEELER et JOHNSON (83). Elle peut être obtenue par action des amines primaires (aniline par exemple) sur une rhodanine substituée en 3 (diphényl-5 rhodanine).



On peut passer aussi aux pseudothiohydantoïnes substituées a l'azote en 3 par action des amines primaires sur les esters iodométhylés des thioxo-2 thiazolidines (85).



4/ Passage du C=S au C=O

Bien que décrite à propos des thioxo-2 thiazolidines (85 (29) cette réaction ne semble pas avoir été réalisée avec les rhodanines et notamment avec le produit de base non substitué en 3. Celui-ci, en effet, est particulièrement labile surtout en milieu alcalin où la coupure du cycle est facilement réalisée. On ne peut donc pratiquement utiliser que des réaction ayant lieu à pH < 9.

Plusieurs procédés ont été essayés pour obtenir, dans la rhodanine, le départ du soufre en 3 avec remplacement par un O.

a) Action d'HCl à l'ébullition

Nous n'avons jamais obtenu dans ce cas le départ du soufre.

b) Action de HCl à l'ébullition sur le dérivé S-CH_3 en 2 de la rhodanine

Ce composé, dont nous avons décrit la préparation, est susceptible de perdre une molécule de méthyl mercaptan, par action de HCl à l'ébullition en milieu éthanolique à 50 % environ. Cette réaction n'est jamais totale et les rendements sont mauvais. En suivant la formation de l'acide sénevolacétique par chromatographie en couche mince, on constate que, malgré de fortes concentrations en HCl, l'hydrolyse de l'ester S-CH_3 est toujours assez faible. Par contre, nous avons obtenu de meilleurs rendements en traitant directement à chaud la rhodanine par le sulfate de méthyle en milieu éthanolique à 50 %. Un fort dégagement de méthyl mercaptan indique la désulfuration et on peut isoler une notable quantité d'acide sénevolacétique à côté de rhodanine non transformée.

c) Action de l'acide trichloracétique en milieu alcoolique

En transposant la technique décrite par EVERS (27) à propos des thioxo-2 thiazolidines, on obtient de faibles proportions d'acide sénevolacétique. Il se forme également de l'acide thioglycolique selon la réaction admise par l'auteur précédent qui fait intervenir un composé d'addition intermédiaire :

$$\rangle C = S + Cl - CH_2 - COOH \longrightarrow \rangle C \begin{matrix} Cl \\ S - CH_2 - COOH \end{matrix} \xrightarrow{H_2O} \rangle C = O + HCl + HS - CH_2 - COOH$$

d) Action de l'acide nitrique

C'est par cette méthode que nous avons obtenu les meilleurs rendements. Une longue ébullition de la rhodanine en solution aqueuse avec NO_3H (concentration finale 20 %) montre une décoloration progressive de la solution. Après évaporation d'une partie de l'eau sous vide et à température modérée (80°C). , la solution, très concentrée en NO_3H, est abandonnée au réfrigérateur. Après plusieurs jours, des cristaux d'acide sénevolacétique apparaissent. La cristallisation est rendue difficile par la grande viscosité du milieu, due à la forte concentration en NO_3H ; aussi est il préférable après addition d'alcool, de neutraliser NO_3H par la soude alcoolique concentrée ; KNO_3 précipite rapidement dans ce milieu alcoolique. Après filtration, la solution est à nouveau concentrée sous vide et la cristallisation de l'acide sénevolacétique se montre plus facile.

En conclusion, malgré son manque de rendement, la transformation de la rhodanine en acide sénevolacétique présente l'intérêt de montrer que, pour les dérivés de l'oxo-4 thiazolidine l'échange entre les substituants NH, S, O sur le carbone en 2 est possible non seulement avec les composés substitués en 3, mais également avec les non substitués (pseudothiohydantoïne, rhodanine acide sénevolacétique) dont la fragilité rend plus difficiles les transformations chimiques.

IV - REACTIONS INTERESSANT LA POSITION 3

Dans le premier chapitre nous avons indiqué que la préparation de dérivés substitués des thioxo- (oxo- ou imino-)-2 oxo-4 thiazolidines avait toujours été envisagée par une synthèse totale de l'hétérocycle, à partir d'alcoyl-(ou d'aryl-) dithiocarbamate d'ammonium et d'acide monochloracétique, ou à partir d'acide trithiodiglycolique et d'alcoyl- ou d'arylamine.

Or nous avons proposé une nouvelle méthode de préparation de la N-méthyl rhodanine par action directe du dérivé alcalin de la rhodanine sur un sulfate d'alcoyle, dont la généralisation est possible. Reconnaissons cependant que l'atome d'hydrogène fixé sur l'azote en 3 semble difficile à substituer directement.

Un autre aspect de l'influence du substituant en 3 sur la réactivité de la molécule nous semble intéressant à envisager. Il est bien connu que les dérivés N-substitués sont plus stables et la plupart des réactions déjà décrites, et particulièrement les réactions de substitution en 5, ont été effectuées sur les dérivés dont la position 3 est bloquée. Dans cet ordre d'idée, nous avons choisi de déterminer l'influence de la nature du substituant en 3 sur la réduction électrochimique de la rhodanine. Le tableau XIV réunit les potentiels de demi-vague de différents dérivés N-substitués, déterminés dans les mêmes conditions expérimentales (tampon de BRITTON-ROBINSON à pH 7).

Tableau XIV

Composés	Substituants en 3	$E_{1/2}$
Rhodanine	$-H$	-1,54
Méthyl-3 rhodanine	$-CH_3$	-1,48
Benzyl-3 rhodanine	$-CH_2-C_6H_5$	-1,34
Phényl-3 rhodanine	$-C_6H_5$	-1,35
p. Nitrophényl-3 rhodanine	$-C_6H_5-NO_2$	-1,44
Acide N-rhodanine acétique	$-CH_2-COOH$	-1,61
Ac. p. N-rhodanine benzoïque	$-C_6H_5-COOH$	-1,48
Amino-3 rhodanine	$-NH_2$	-1,42

On voit ainsi que :

1/ Tous les dérivés substitués en 3, sauf l'acide rhodanine acétique, ont un $E_{1/2}$ inférieur à celui de la rhodanine, montrant que la substitution en 3 facilite la réduction, sauf dans le cas d'un groupement hydrophile.

2/ Les substituants aromatiques ont un effet supérieur aux substituants aliphatiques sur l'abaissement du $E_{1/2}$. Par ordre décroissant on a :

$$-CH_2-C_6H_5 \rangle -C_6H_5 \rangle -NH_2 \rangle -CH_3$$

L'influence d'un cycle benzénique situé à proximité du groupement réductible sur la diminution de $E_{1/2}$ est assez générale. Elle a été montrée dans le cas des oximes par P. SOUCHAY et S. SER (81) et cette propriété est encore constatée ici.

3/ Une substitution en para sur le groupement benzénique par un $-NO_2$ ou un $-COOH$ réduit l'influence du cycle aromatique sur l'abaissement de $E_{1/2}$:

$$-C_6H_5 \rangle -C_6H_5-NO_2 \rangle -C_6H_5-COOH$$

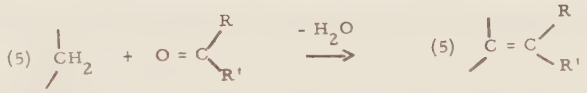
On voit ainsi que, si la substitution sur l'azote en 3 stabilise la molécule en empêchant la tautomérie (avec apparition d'une double liaison en 2-3 et d'un groupement SH en 2), par contre la réductibilité du C = S se trouve facilitée par la présence d'un groupement fixé sur l'azote voisin. Nous verrons, dans le chapitre suivant, qu'une substitution en 5 produit le même effet et que la nature des groupements agit sensiblement dans le même ordre.

CHAPITRE III

RÉACTIVITÉ DE LA POSITION 5 ET TAUTOMÉRIE 4-5

La propriété la plus exploitée des cycles thiazolidiniques, substitués en 2 par des groupements S, O, NH et en 4 par un O, est bien celle résultant de la possibilité de substituer aux 2 atomes d'hydrogène en 5 un groupement alcoylé ou arylé avec apparition d'une double liaison.

Nous avons déjà eu l'occasion, au début de ce travail, d'évoquer les réactions possibles de condensation des dérivés à groupement carbonyle selon la réaction :



Les dérivés à groupement carbonylé ne sont d'ailleurs pas les seuls à pouvoir ainsi se fixer en 5. On a décrit la condensation de l'anhydride phtalique avec les rhodanines et des formamidines avec la pseudothiohydantoïne (24). Il est encore possible d'introduire en 5 un groupe alcoxy par action d'un ester orthoformique (59) (60) (22). D'autres dérivés oxygénés ont été aussi condensés en 5 avec les rhodanines : par exemple l'alloxane, l'oxindole et l'isatine (18) (40) (55). Signalons enfin la fixation possible en 5 de groupements nitrosés donnant naissance à des composés particulièrement intéressants que nous envisagerons dans un paragraphe spécial.

En dehors de ces réactions qui intéressent les 2 H fixés sur le C en 5, il existe une possibilité de tautomérie en 4-5, due à la présence du C = O en 4 et s'exprimant par l'équilibre réversible :

Nous examinerons successivement :

- la possibilité de tautomérie en 4-5
- l'influence des substitutions en 5 sur les propriétés électrochimiques des dérivés de la thiazolidine.
- les dérivés nitrosés, en 5, au point de vue chimique et électrochimique.

I - ETUDE DE LA TAUTOMERIE 4-5

A - SPECTRES UV DE DERIVES DE LA THIAZOLIDINE SUBSTITUES EN 3

Pour étudier la tautomérie en 4-5, la détermination des spectres U. V. a été effectuée d'une part dans l'éthanol absolu, d'autre part en milieu aqueux à différents pH (tampons phosphate-citrate et soude 0, 1 N, en opérant rapidement dans ce dernier cas, pour éviter une éventuelle coupure du cycle). Les déterminations ont porté sur :

1/ Des dérivés rhodanidiques substitués en 3 pour supprimer la tautomérie éventuelle en 2-3 : méthyl-3 et phényl-3 rhodanine (fig. 14 et 15)

2/ La phényl-3 thiazolidone-4 dans laquelle non seulement la fonction 3 est bloquée mais où le C = S est également supprimé et remplacé par un CH_2 (fig. 16)

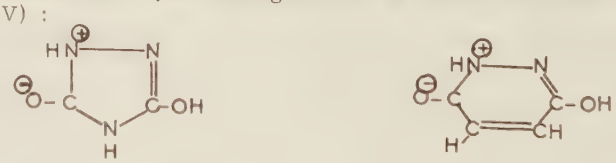
3/ La phényl-3 benzylidène-5 rhodanine dans laquelle le blocage des fonctions 3 et 5 supprime toute possibilité de tautomérie 2-3 et 4-5. On observe dans ce cas que les spectres U. V. sont pratiquement identiques, de pH 3 à pH 12.

L'examen de ces différents spectres montre une très faible modification des longueurs d'onde des maxima d'absorption en milieu alcoolique ou à des pH variant de 3 à 8. En milieu fortement alcalin, on constate un affaiblissement très important du pic à λ_{max} voisin de 300 mμ et un déplacement de l'autre pic vers les faibles longueurs d'onde. Ce dernier phénomène est également observé avec la phényl-3 thiazolidone, à pH 13. On aurait pu s'attendre, au contraire, à un effet bathochrome du à l'apparition d'une fonction - C - O^- en 4. Il faut noter cependant qu'on a, en fait, non seulement ionisation, mais également apparition d'une double liaison en 4-5 qui modifie la structure de la molécule différemment d'une simple ionisation. On remarque également que les modifications du spectre U. V. des dérivés N-substitués en milieu alcalin diffèrent totalement de celles observées avec la rhodanine (cf. chapitre III). Dans ce cas, en effet, l'existence de la tautomérie 2-3 amenait une disparition du pic à λ_{max} la plus faible à pH élevé.

Ces résultats peuvent être comparés à ceux obtenus par J. BOURDAIS et coll. (10) avec les triazolidines - 1, 2, 4 diones - 3, 5, substituées en 1, susceptibles d'une tautomérie en 2-3 avec apparition d'un OH en 3. (I) et (II)

(I) (II)

Ces composés présentent une bande d'absorption à 210-216 mμ dans l'alcool et à 218-221 mμ dans NaOH 0, 1 N attribuée par les auteurs à la forme mésomère (III), par analogie avec la formule admise pour l'hydrazide maléique (IV) :



(III) (IV)

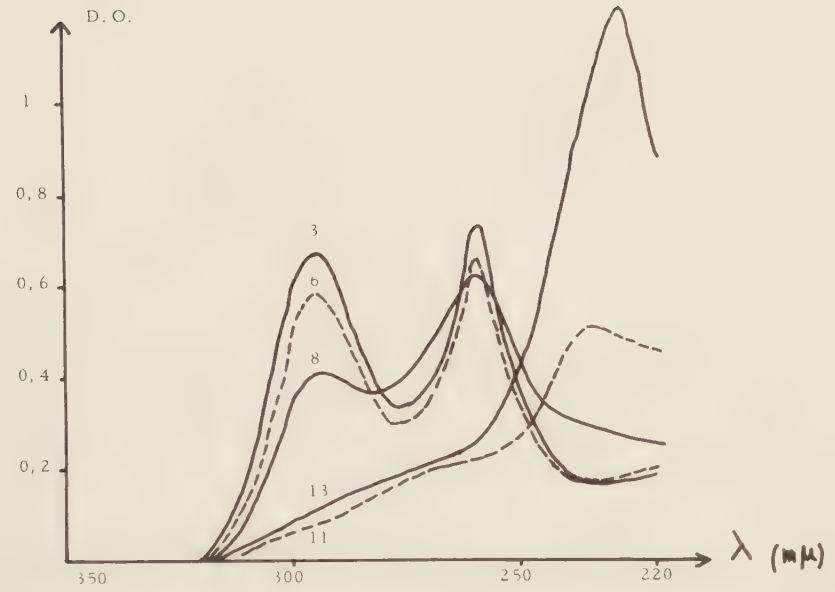


Figure 14 - Spectres U. V. de la méthyl-3 rhodanine à différents pH (concentration : 5.10^{-5} M)

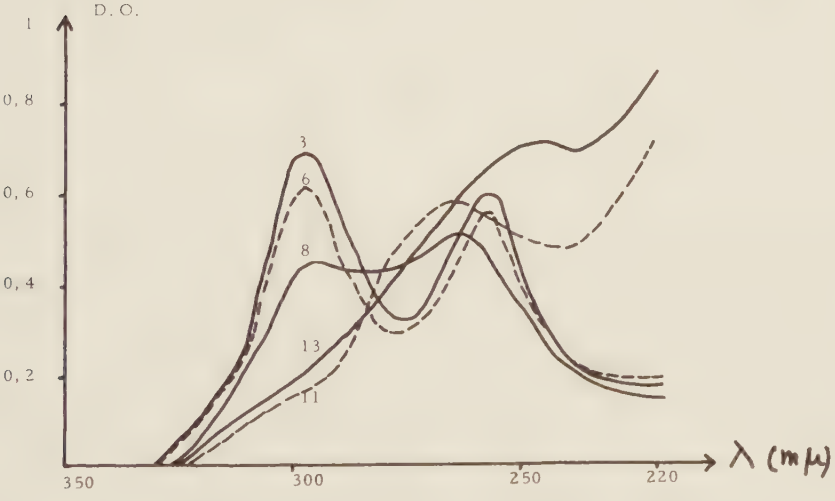


Figure 15 - Spectres U. V. de la phényl-3 rhodanine à différents pH (concentration : 5.10^{-5} M)

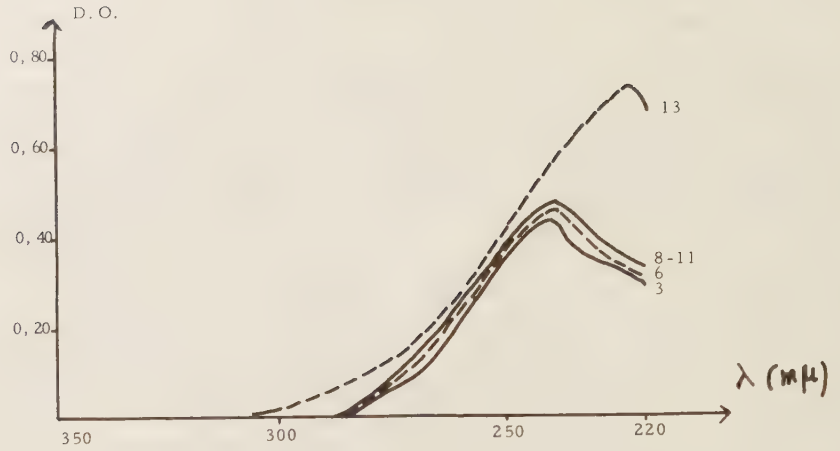


Figure 16 - Spectres U. V. de la phényl-3 thiazolidone-4 à différents pH (concentration : 5.10^{-5} M)

Cette forme mésomère rend compte également du caractère acide de ces composés dont les pK'a (dans eau-méthanol à 50 %) sont de l'ordre de 5 à 6.

On observe ainsi que les triazolidines – 1, 2, 4 diones ont des spectres U. V. présentant un très léger effet bathochrome en milieu alcalin, alors qu'au contraire l'apparition d'un $C-O^-$ provoque dans notre cas un effet hypsochrome. De toute façon, l'ionisation n'apparait qu'en milieu fortement alcalin, comme le montre la stabilité des spectres U. V. à des pH compris entre 3 et 8. L'acidité du groupement OH, si elle existe, doit être très faible. Nous avons tenté de l'étudier par potentiométrie.

B - POTENTIOMETRIE DE DERIVES DE LA THIAZOLIDINE SUBSTITUES EN 3

Nous avons indiqué dans le chapitre I qu'une acidité due à la tautomérie 2-3, avec apparition en 2 de -SH pour la rhodanine, de -OH pour la dioxo-2-4 thiazolidine, pouvait être mise en évidence avec des pK_a mesurables.

Dans les mêmes conditions, nous avons voulu rechercher si, lorsque la position 3 était bloquée, il existait une autre possibilité de révéler un H acide par la tautomérie 4-5 permettant l'apparition d'un -OH en 4.

En milieu aqueux, aucune acidité titrable ne peut être mise en évidence sur la phényl-3, la méthyl-3 ou la benzyl-3 rhodanine, preuve que, si elle existe, l'acidité du -OH en 4 est très faible.

Par contre, le titrage en milieu non aqueux (dimethyl formamide) par le méthylate de potassium permet de révéler 1 H titrable dans les 3 composés précédents ainsi que dans la phényl-3 thiazolidone-4. Les courbes de titration sont réunies dans la figure 17.

C'est bien la tautomérie en 4-5 qui est responsable de l'acidité puisque si on bloque la fonction 5 par substitution (phényl-3 benzylidène-5 rhodanine, par exemple) on n'obtient plus d'H titrable. (fig. 17).

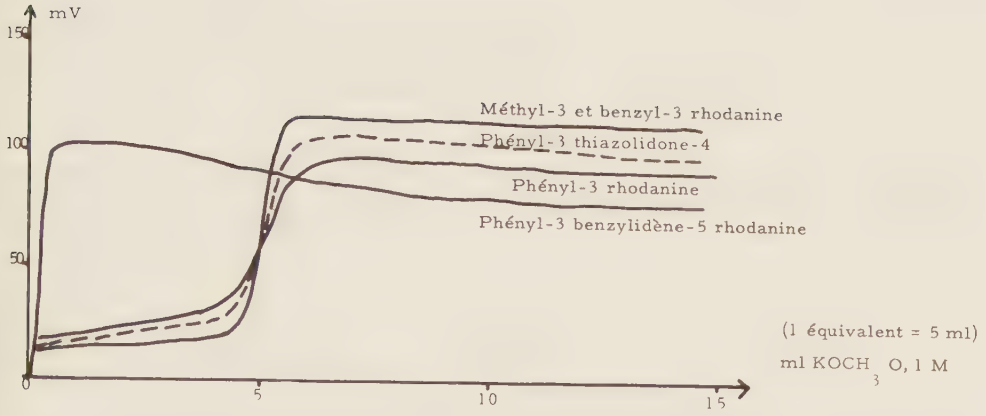


Figure 17 - Titrages potentiométriques, en milieu non aqueux, des thiazolidines substituées en 3 et 5

En outre, la substitution en 3 doit exalter l'acidité du -OH en 4, car la rhodanine simple, titrée dans les mêmes conditions, ne révèle qu'un seul H acide (dû normalement au SH en 2) et non deux, comme on aurait pu s'y attendre par analogie avec les dérivés substitués en 3.

En dehors de la mobilité d'un des hydrogènes fixés en 5, due à la tautomérie 4-5, il nous a semblé intéressant de rechercher si le second H était également doué d'une mobilité particulière, comme le laissait présager la facile substitution des 2 H en 5 par un radical alcoyle ou aryle. A cet effet, la méthode de GAUTIER et coll. (31) nous a parue apte à déceler globalement les H mobiles de la molécule.

Le principe de la méthode consiste à faire agir en milieu pyridinique un sel d'argent qui, avec un dérivé à H mobile, donne un dérivé argentique avec libération d'un proton, titrable ensuite par potentiométrie :

$$R - H + Ag^+ + C_6H_5N \longrightarrow R - Ag + C_6H_5NH^+$$

La méthode a été appliquée en particulier, par les auteurs, aux dosages des dérivés barbituriques (31) et des composés acétyléniques (32) (74).

La technique consiste à ajouter une solution de nitrate d'argent dans la pyridine à une prise d'essai du produit à étudier, dissous également dans la pyridine. Le dosage des protons libérés se fait par la soude alcoolique et par potentiométrie (électrode combinée verre-référence à $Ag/AgCl/KNO_3$).

Appliquée aux dérivés de la thiazolidine, cette technique a donné les résultats suivants (Tableau XV).

On observe ainsi que la rhodanine et la dioxo-2-4 thiazolidine ne présentent avec cette méthode qu'un seul H mobile, certainement dû à la tautomérie 2-3 faisant apparaitre respectivement -SH dans le premier cas et -OH dans l'autre, les H fixés sur le C en 5 ne réagissant pas dans ces conditions. De même, quand cette position 5 est occupée par un radical benzyl par exemple, seul l'H de SH en 2 se révèle mobile (benzylidène-5 rhodanine). Il est également normal, lorsque les fonctions 3 et 5 sont bloquées, qu'aucun

H libre en 3, n'apparaisse. Par contre, il est très intéressant de remarquer que pour les dérivés substitués en 3, 2 H mobiles sont mis en évidence $\left(E = \frac{M}{2}\right)$. Il ne peut s'agir que des 2 H en 5 qui se protonisent selon la réaction.

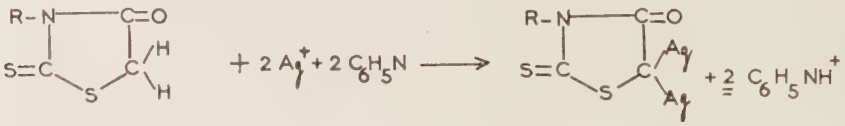


Tableau XV

Composés	Equivalent
Rhodanine	E = M
Dioxo-2-4 thiazolidine	E = M
Phényl-3 rhodanine	$E = \frac{M}{2}$
Méthyl-3 rhodanine	$E = \frac{M}{2}$
Benzyl-3 rhodanine	$E = \frac{M}{2}$
Benzylidène-5 rhodanine	E = M
Phényl-3 benzylidène-5 rhodanine	O

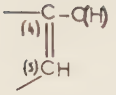
Nous avions déjà observé, au cours des titrages potentiométriques en milieu non aqueux, la différence de comportement des H en 5, selon que la position en 3 était bloquée ou non. Dans le premier cas, un des H était titrable, alors que dans le second aucun ne l'était, puisque seul l'H du -SH en 2 entrait en jeu. La plus grande mobilité de ces 2 H en 5 dans le cas ou la molécule est substituée en 3 explique la plus grande facilité avec laquelle les réactions de condensation en 5 ont lieu lorsque la position en 3 est bloquée.

En conclusion de cette étude potentiométrique, il apparait que nous avons mis en évidence dans les hétérocycles étudiés, *trois H différemment mobiles* : (36)

1/ *un premier* H, assez mobile, résultant de la tautomérie 2-3 :

Celui-ci confère à la molécule dont la position 3 est libre une acidité, titrable en milieu aqueux avec un pK voisin de 6 (voir ch. II)

2/ *un second* H, nettement moins mobile, résultant de la tautomérie 4-5 :



titrable en milieu non aqueux, mais seulement quand la position 3 est bloquée. Son existence parait également vraisemblable quand la position 3 est libre, mais, du fait de la double tautomérie 2-3 et 4-5, l'acidité de l'OH en 4 doit être nettement atténuée.

3/ *un troisième* H, en 5, encore moins mobile que le second puisqu'il n'apparait que lors de la réaction de déplacement par les ions Ag^+, et seulement quand la position 3 est bloquée.

Cette mise en évidence de 3 H différemment mobiles sous l'influence de substitutions de l'hétérocycle permet d'expliquer certaines réactivités chimiques des molécules étudiées et confirme l'existence de tautoméries 2-3 et 4-5.

II - POLAROGRAPHIE DES DERIVES DE LA THIAZOLIDINE SUBSTITUES EN 5 (ALCOYLIDENES ET ARYLIDENES-5 THIAZOLIDINES)

Nous avons étudié dans le chapitre II la réduction de la rhodanine et de ses N-dérivés à l'électrode à goutte de mercure et nous avons montré qu'elle avait pour siège le groupement C = S en 2. En outre, nous avons indiqué que la nature du substituant en 3 intervenait dans la réductibilité du groupement C = S.

Nous envisageons maintenant le cas des dérivés substitués en 5 (et de plus substitués ou non en 3) d'un double point de vue :

- processus particulier de réduction rendu possible par la présence d'une double liaison en 5.

- influence du substituant à la fois sur la réductibilité de la double liaison et aussi du C = S en 2.

A - REDUCTIBILITE DE LA DOUBLE LIAISON EN 5

La polarographie de la benzylidène-5 rhodanine, par exemple, montre à pH 7 dans un tampon phosphate-citrate 0,1 M trois vagues de réduction.

- la première à $E_{1/2} = -0,95$ V.

- la seconde à $E_{1/2} = -1,28$ V.

- la troisième à $E_{1/2} = -1,60$ V. (le palier de diffusion de cette vague est très étroit car rapidement limité par la vague de réduction des protons).

Si on considère les hauteurs de ces trois vagues, on s'aperçoit qu'elles sont approximativement égales (2,2 - 2,6 - 2,5 μA pour une concentration $0,5\ 10^{-2}$ M).

Par comparaison avec la phényl-3 rhodanine et dans les mêmes conditions de concentration et de réduction polarographiques, on s'aperçoit qu'il s'agit de 3 vagues à 2 Faradays.

En outre, il existe également une vague anodique à $E_{1/2} = -0,21$ V dont i_d est environ moitié de celui des 3 vagues de réduction (1,3 μA), donc à 1 Faraday.

L'étude de la variation de $E_{1/2}$ des vagues de réduction en fonction du pH a été effectuée dans les conditions suivantes :

- concentration en benzylidène-5 rhodanine 2.10^{-4} M.

- tampon de BRITTON-ROBINSON additionné de 25 % d'éthanol, la solubilité dans l'eau étant très faible aux pH acides.

Les résultats figurent dans le tableau XVI

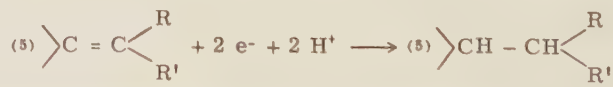
Tableau XVI

Variation de $E_{1/2}$ des vagues de réduction de la benzylidène-5 rhodanine en fonction du pH

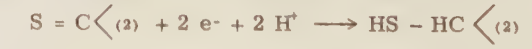
pH	$E_{1/2}$ 1 ère vague	$E_{1/2}$ 2 ème vague	$E_{1/2}$ 3 ème vague
2,3	-0,89	-	-
4,2	-1,01	(1 ère et 2 ème vagues confondues)	-1,28
5	-1,05	(1 ère et 2 ème vagues confondues)	-1,32
6	-0,97	-1,12	-1,39
7	-0,99	-1,16	-1,41
7,9	-1	-1,18	-1,46
9	-1,05	-1,22	-1,48
10	-1,13	-1,36	-

En fonction de ces résultats et par comparaison avec l'étude de la réductibilité à l'électrode à goutte de mercure de la rhodanine et de ses N-dérivés (voir chapitre II), nous pensons que le processus de réduction des dérivés substitués en 5 de la rhodanine, et possèdant de ce fait une double liaison en cette position, est le suivant :

a) la première vague de réduction correspond à la double liaison en 5 qui se réduit avec 2 électrons selon la réaction :



b) la seconde vague correspond à la réduction du C = S en 2, envisagée dans le chapitre II, selon le processus.



c) la troisième vague, qui n'apparait que dans certaines conditions de pH en raison de la proximité de la réduction des protons, serait due à la réduction complète du groupement CS :

$$HS - HC\langle^{(2)} + 2\ e^- + 2\ H^+ \longrightarrow H_2C\langle^{(2)} + H_2S$$

On remarque ainsi que, d'une part, la réduction électrochimique de la double liaison en 5 est possible et s'effectue à des potentiels relativement bas et que, d'autre part, la réduction du C = S est facilitée par la présence de la substitution en 5, puisque les $E_{1/2}$ observés sont nettement moins élevés, en valeur absolue, que ceux fournis par les dérivés non substitués (rappelons en effet que, pour la rhodanine, $E_{1/2}$ est à pH 7 de – 1,5 et – 1,75 V. environ pour les deux vagues de réduction du C = S).

B - INFLUENCE DU SUBSTITUANT EN 5 SUR LA REDUCTIBILITE DU C = S EN 2

La polarographie d'un certain nombre de dérivés de substitution en 5 de la rhodanine, aliphatiques et aromatiques, et aussi d'autres thiazolidines ne comportant pas de C = S en 2, mais un C = O ou un C = NH, a été effectuée. Pour ces derniers composés, rapellons qu'ils ne donnent pas, dans les conditions polarographiques envisagées jusqu'ici, de vagues de réduction quand ils ne sont pas substitués en 5. Par conséquent, la vague caractérisée ici, à 2e-, ne peut correspondre qu'à la réduction de la double liaison en 5.

L'ensemble des résultats est classé dans le Tableau XVII par ordre de décroissance de $E_{1/2}$ pour chacune des vagues considérées (conditions opératoires : tampon phosphate-citrate 0,1 M à pH 7 - concentration : $0,5.10^{-3}$ M)

L'examen du tableau XVII permet de constater que :

a) l'influence du substituant sur le potentiel de réduction de la double liaison en 5 est considérable, puisque, dans les cas étudiés, on passe de – 1,29 V à – 0,82 V. La diminution du potentiel est plus importante quand le substituant est aromatique plutôt qu'aliphatique. Si le groupement phényl est lui-même substitué, le nouveau groupement peut influer soit dans le sens d'une diminution de $E_{1/2}$ (groupement électrophile comme NO_2 dont l'influence est peut-être due, d'ailleurs, au dérivé de réduction de NO_2 (NHOH), puisque ce groupement est réduit avant le C = C ou le C = S), soit au contraire dans le sens inverse (groupement non polaire comme $-OCH_3$).

b) la nature du groupement en 2 influe également sur la réduction de la double liaison puisque $E_{1/2}$ varie dans l'ordre croissant du C = S en 2 (– 0,90 V.) au C = NH (– 1,18 V.) et au C = O (– 1,21 V.).

c) la variation du potentiel $E_{1/2}$ de la vague de réduction du C = S en fonction de la nature du substituant en 5 est également constatée et l'ordre d'influence des substituants est le même que pour la vague de réduction de la double liaison (hormis une inversion entre la benzylidène-5 et la cinnamylidène-5 rhodanine ; encore faut il remarquer ici qu'une seconde double liaison complique le phénomène).

d) dans le cas où l'abaissement du $E_{1/2}$ est le plus important, on met en évidence la deuxième vague de réduction du C = S à des potentiels également très abaissés par rapport aux composés non substitués en 5 et selon le même ordre que pour la première vague.

Tableau XVII

Comparaison des $E_{1/2}$ des vagues de réduction de diverses thiazolidines substituées en 5.

1 ère vague : >C = C< → >CH – CH<		2 ème vague : >C = S → >CH – SH		3 ème vague : >CH – SH → $CH_2 + H_2S$	
substituant en 5	$E_{1/2}$	substituant en 5	$E_{1/2}$	substituant en 5	$E_{1/2}$
= C_6H_{10} cyclohexanylidène-5 rhodanine	– 1, 29*	= C_6H_{10} cyclohexanylidène-5 rhodanine	– 1, 29*		
= HC – C_6H_5 benzylidène-5 dioxo-2-4 thiazolidine	– 1, 21				
= HC – C_6H_5 benzylidène-5 pseudothiohydantoïne	– 1, 18				
= CH $(CH_2)_5$ – CH_3 heptylidène-5 rhod.	– 1, 13	= CH $(CH_2)_5$ – CH_3 heptylidène-5 rhod.	– 1, 29		
= CH $(CH_2)_2$ – CH_3 butylidène-5 rhod.	– 1, 11	= CH $(CH_2)_2$ – CH_3 butylidène-5 rod.	– 1, 28		
= HC – C_6H_4 – OCH_3 anisylidène-5 rhod.	– 1, 02	= HC – C_6H_4 – OCH_3 anisylidène-5 rhod.	– 1, 22	= HC – C_6H_4 – OCH_3 anisylidène-5 rhod.	– 1, 52
= HC – C_6H_5 benzylidène-5 rhod.	– 0, 90	= HC – C_6H_5 benzylidène-5 rhod.	– 1, 15	= HC – C_6H_5 benzylidène-5 rhod.	– 1, 50
= HC – HC = HC – C_6H_5 cinnamylidène-5 rhod.	– 0, 84	= HC – HC = HC – C_6H_5 cinnamylidène-5 rhod.	– 1, 18**	= HC – HC = HC – C_6H_5 cinnamylidène-5 rhod.	– 1, 40
= HC – C_6H_4 – NO_2 p. nitrobenzylidène-5 rhodanine***	– 0, 82***	= HC – C_6H_4 – NO_2 p. nitrobenzylidène-5 rhodanine	– 1, 04	= HC – C_6H_4 – NO_2 p. nitrobenzylidène-5 rhodanine	– 1, 18

* vagues confondues à 4e-.

** vague à 4e- due sans doute à la confusion de la vague de réduction d'une des doubles liaisons et du C = S

*** la vague de réduction du NO_2 a lieu avant ($E_{1/2}$ = – 0, 36 v.)

e) en comparant les $E_{1/2}$ des dérivés substitués en 3 et en 5 de la rhodanine, on s'aperçoit que l'influence des substituants agit à peu près dans le même sens, sauf cependant en ce qui concerne les groupements fixés sur les cycles benzéniques. En effet, si dans le cas des substitués en 5, le groupement NO_2 accentue la diminution de $E_{1/2}$, c'est par contre l'effet, inverse qu'on observe avec les groupements électrophiles en para des phényl-3 rhodanines (NO_2, COOH).

La présence en 5 d'un groupement, séparé de l'hétérocycle par une double liaison, intervient non seulement sur $E_{1/2}$ de la vague de réduction du C = S, mais également sur son courant de diffusion. On constate, en effet, que si, dans certaines limites de pH (5 à 8 pour la benzylidène-5 rhodanine, les hau-

teurs de vagues sont très voisines, donc conformes au processus identique à 2 électrons, par contre en milieu nettement acide et alcalin la proportionalité n'est plus respectée (il y a diminution de i_d de la vague du C = S, alors que i_d de la vague du C = C en 2 varie très peu). Ce phénomène constant pour tous les dérivés possèdant une double liaison en 5 est peut-être du à la tautomérie en 2-3 responsable d'une modification de la structure du composé. Nous avons constaté, en effet, que i_d de la vague du C = S diminue également, en fonction du pH, dans le cas de la rhodanine non substituée en 5 (chapitre II), phénomène que nous avons attribué à une variation de la constante de diffusion.

III - DERIVES NITROSES EN 5

Parmi les composés provenant d'une substitution des 2 H fixés sur le C en 5 de la thiazolidine, un groupe de dérivés nous a semblé particulièrement intéressant à étudier par voie physico-chimique : c'est celui résultant de l'action de l'acide nitreux ou d'un dérivé nitrosé sur la rhodanine ou ses homologues substitués en 3.

A - SYNTHESE DES DERIVES NITROSES DES RHODANINES

La préparation de nitroso-5 rhodanines substituées ou non en 3, a été effectuée selon la méthode décrite par GRANACHER (37). Elle consiste à dissoudre la rhodanine ou la N-phényl rhodanine dans l'alcool puis à porter à l'ébullition à reflux en présence d'acide chlorhydrique. On ajoute alors peu à peu du nitrite d'amyle en poursuivant l'ébullition pendant quelques heures. La solution, devenue brunâtre, est refroidie dans la glace, puis neutralisée par la soude. Le dérivé nitrosé cristallise en aiguilles jaune brun.

Si cette technique est très satisfaisante pour la nitroso-5 phényl-3 rhodanine, très peu soluble dans l'eau et assez peu dans l'alcool, elle donne par contre de mauvais résultats avec la rhodanine elle-même qui, en présence d'alcool et de nitrite d'amyle en excès, demeure en solution. Comme il n'est pas possible de concentrer la solution par chauffage (même à basse température et sous vide, par suite de l'instabilité du dérivé nitrosé) il est très difficile d'isoler le dérivé attendu.

C'est pourquoi nous avons essayé de nitroser directement la rhodanine en milieu aqueux et à froid par action du nitrite de sodium en milieu acide. La rhodanine est dissoute dans l'eau jusqu'à saturation en milieu chlorhydrique N. On ajoute alors directement dans la solution du nitrite de sodium pulvérisé en excès, et on agite le mélange dans la glace. Après quelques minutes la solution brunit et en quelques heures le dérivé nitrosé cristallise.

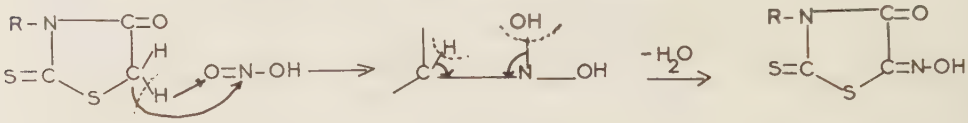
Cette technique s'applique également aux dérivés de la rhodanine substitués en 3.

Deux dérivés nous ont servi pour l'étude physico-chimique

- nitroso-5 rhodanine (P. F. : 151°C.)
- nitroso-5 phényl-3 rhodanine (P. F. : 185°C.).

B - STRUCTURE DES NITROSO-5 RHODANINES

Le schéma de la réaction préparative de ces dérivés laisse présager la formation d'un groupement isonitrosé -N-OH plutôt que d'un groupement N = O comme GRANACHER l'avait d'ailleurs supposé.



Nous avons tenté d'apporter des preuves de cette structure par une analyse physico-chimique.

1/ Potentiométrie

Si l'on est en présence d'un dérivé isonitrosé (de structure comparable à une oxime), on doit avoir un H acide titrable par potentiométrie.

- En milieu aqueux

Les déterminations sont effectuées en solution légèrement alcoolique (éthanol à 25 %) à la concentration 2.10^{-3}M. par la soude 10^{-2} M en solution aqueuse. Nous avons également opéré en présence d'électrolyte (KCl), afin de comparer plus précisément le pK trouvé par potentiométrie et celui déterminé par polarographie (voir plus loin).

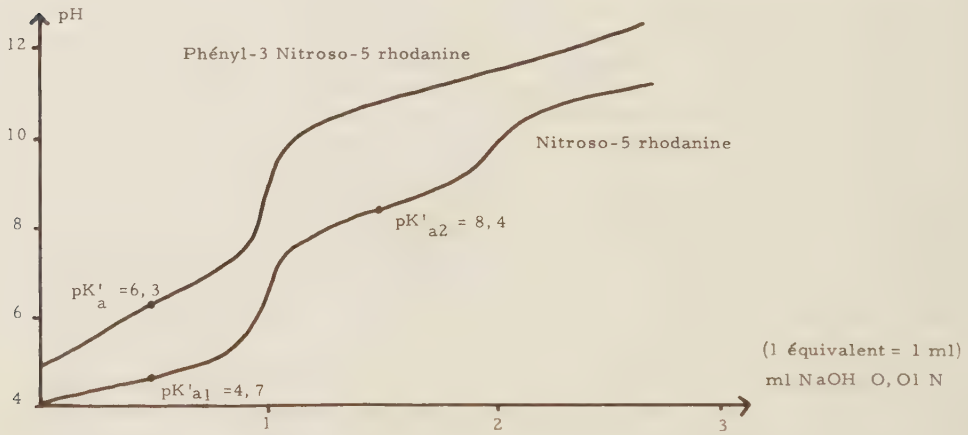


Figure 18 - pK des nitroso-5 rhodanines (KCl 0,2 M 3 p., éthanol 1 p.)

- En milieu non aqueux

Avec plus de netteté encore qu'en milieu aqueux, le titrage de la nitroso-5 rhodanine par le méthylate de potassium 0,1 N dans le benzène-méthanol révèle la présence de 2 H titrables, alors que, dans les mêmes conditions, la phényl-3 nitroso-5 rhodanine n'en révèle qu'un seul (fig. 19).

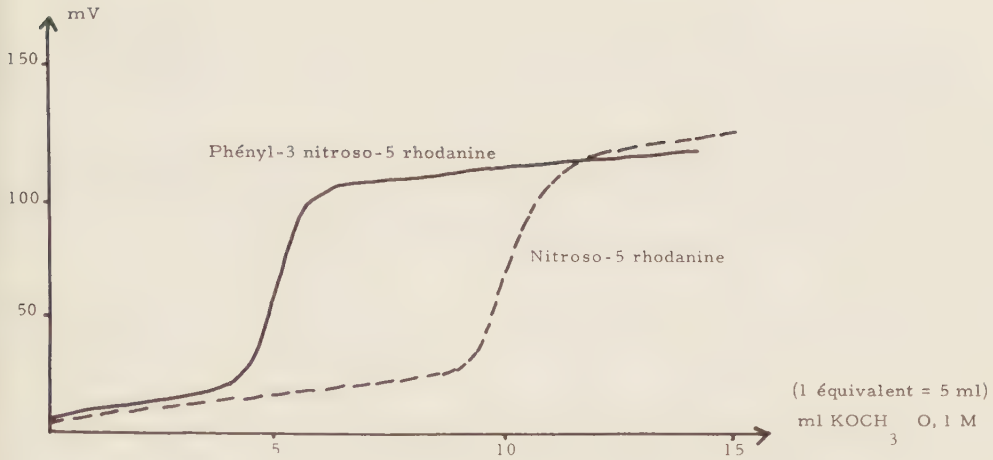


Figure 19 - Titrage des nitroso-5 rhodanines en milieu non aqueux

Ces titrages en milieu aqueux et non aqueux indiquent que :

- Dans le cas de la nitroso-5 rhodanine, les 2 acidités proviennent :
  - de la tautomérie 2-3 révèlant un H acide (HS – C = N –)
  - d'un H provenant du N – OH en 5, seul groupement susceptible d'un caractère acide en dehors du SH
- pour la phényl-3 nitroso-5 rhodanine le seul H titrable ne peut provenir que de la fonction nitrosée en 5.

2/ Spectres infra-rouge

L'étude des spectres I. R. des dérivés nitrosés montre par rapport à ceux des mêmes dérivés non nitrosés :

- présence des bandes caractéristiques dues au C = S, au C = O au groupement thiouréide $\begin{matrix} C \\ \| \\ O \end{matrix} - N - \begin{matrix} C \\ \| \\ S \end{matrix} -$

- présence d'une bande ; C = N – à 1710 cm^{-1} pour la phényl-3 nitroso-5 rhodanine. Cette double liaison ne peut être placée qu'en 5, puisque la position 3 est bloquée.

- présence d'une bande correspondant à OH pour les deux dérivés nitrosés.
  - 3500 cm^{-1} pour la phényl-3 nitroso-5 rhodanine
  - 3350 cm^{-1} pour la nitroso-5 rhodanine.

- l'absence d'une structure – N = O est confirmée par la non existence d'une bande entre 1500 et 1600 cm^{-1}.

On peut enfin attribuer à la vibration – N – O la bande à 1020 cm^{-1} de la phényl-3 nitroso-5 rhodanine et la bande à 1015 cm^{-1} de la nitroso-5 rho-

danine. En effet d'après NAKANISHI (71) on note un déplacement de ces bandes situées normalement vers 930 à 960 cm^{-1} dans certaines structures comme celles des quinones monoximes (975 à 1075 cm^{-1}), (cette remarque sera développée au chapitre V).

En conclusion, aussi bien par l'étude potentiométrique que par l'analyse des spectres I. R. nous sommes conduit à attribuer la structure isonitroso – C = N – OH au groupement fixé en 5. Nous allons examiner si nous retrouvons les propriétés de ces dérivés dans l'étude polarographique.

C - POLAROGRAPHIE ET REDUCTION A POTENTIEL FIXE DES NITROSO-5 RHODANINES

La polarographie des dérivés nitrosés des rhodanines montre à pH 6 dans le tampon de BRITTON-ROBINSON 2 vagues de réduction :

- 1 vague à potentiel $E_{1/2}$ voisin de −0,50 V. qui peut être attribuée à la réduction du groupement nitrosé par comparaison avec les $E_{1/2}$ d'autres dérivés nitrosés ou d'oximes.

- 1 vague à potentiel $E_{1/2}$ voisin de −0,30 V. dont i_d est environ moitié de la précédente et qui correspond à la vague de réduction du C = S caractéristique des rhodanines.

a) Les résultats des polarogrammes de la nitroso-5 rhodanine, dans la gamme des pH compris entre 2 et 12, sont réunis dans le tableau XVIII.

On remarque sur le tableau XVIII qu'à partir de pH 7,8 la vague de réduction du groupement C = N – OH se scinde en trois vagues. Les courbes $E_{1/2}$ = f(pH) sont reproduites dans la figure 20, montrent trois processus différents de réduction du groupement nitrosé.

1/ de pH 2,3 à pH 7,8, un seul processus de réduction ;

2/ de pH 7,8 à pH 9, trois processus ;

3/ au-dessus de pH 9, seuls les 2 derniers processus persistent.

On remarque également que si la première vague (1) présente un $E_{1/2}$ qui croit régulièrement en fonction du pH (ainsi d'ailleurs que la vague (4) représentant la réduction déjà étudiée du C = S), par contre les vagues (2) et (3) ont, pendant la majeure partie de leur existence, des $E_{1/2}$ pratiquement indépendants du pH.

Signalons enfin que la somme des courants de diffusion des trois vagues (1) (2) et (3) décroit légèrement en fonction du pH, alors que i_d de la vague (4) de réduction du C = S décroit très rapidement et devient très faible vers pH 8,5 à 9, pour augmenter à nouveau en milieu fortement alcalin.

Afin de déterminer le processus de réduction du = N – OH nous avons effectué la réduction à potentiel fixé et contrôlé de la première vague, dans un tampon acétate à pH 4,7 pour la nitroso-5 rhodanine et dans le même tampon contenant en outre 30 % d'alcool pour la phényl-3 nitroso-5 rhodanine. Dans les 2 cas le potentiel a été fixé à − 0,65 V. Avec les deux dérivés nitrosés nous avons obtenu un nombre de coulombs correspondant à une réduction à 4 électrons.

On voit ainsi que la première vague à pH 4,7 correspond à un processus à 4 électrons. Remarquons qu'à ce pH la vague de réduction du C = S en

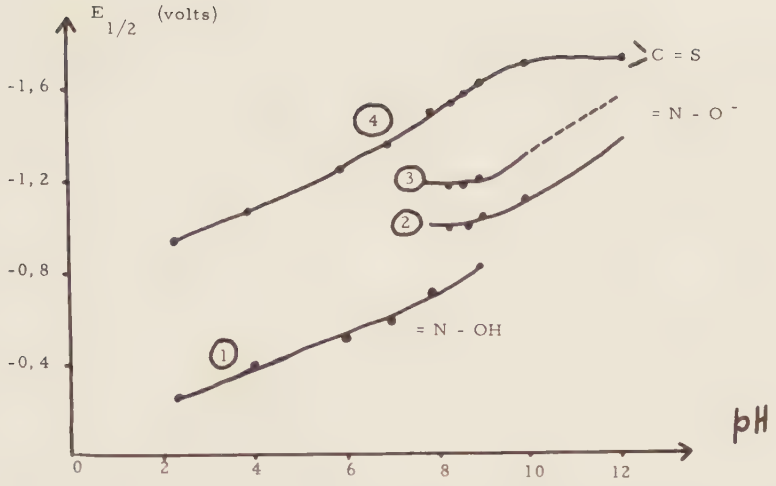


Figure 20 - Variation de $E_{1/2}$ = f(pH) des vagues de réduction de la nitroso-5 rhodanine

Tableau XVIII

Variations de $E_{1/2}$ et i_d, des vagues de réduction de la nitroso-5 rhodanine, en fonction du pH.

pH	Réduction = N-OH		Réduction C = S	
	$E_{1/2}$	i_d (mm)	$E_{1/2}$	i_d (mm)
2,3	-0,26	52	-0,96	26
4	-0,40	52	-1,07	26
6	-0,50	50	-1,26	24
7	-0,57	67	-1,38	23
7,9	-0,73 -1,03 -1,20	49 # 4 } 53	-1,51	15
8,3	-0,74 -1 -1,18	28 12 } 48 8	-1,57	10
8,5	-0,77 -1,01 -1,18	10 19 } 48 19	-1,60	# 4
9	-1,04 -1,20	7 38 } 45	-1,63	# 4
10	-1,16 -1,37	32 4 } 36	-1,72	25
12,2	-1,36	45	-1,74	18

(conditions techniques : milieu de BRITTON-ROBINSON
concentration 4.10^{-4} M, sensibilité 5.10^{-8} A/mm

2 possède un i_d moitié de celui du – N – OH, ce qui confirme le processus à 2e, que nous avions déterminé déjà par coulométrie à potentiel fixé.

b) La polarographie de la phényl-3 nitroso-5 rhodanine présente les mêmes caractères que celle précédemment exposée, aux pH inférieurs à 8, à savoir :

- 1 vague, à 4e., de réduction du N – OH

$E_{1/2}$ = – 0,51 à pH 6 (i_d = 70 mm)
– 0,62 à pH 8 (i_d = 63 mm)

- 1 vague, à 2e., de réduction du C = S

$E_{1/2}$ = – 1,18 à pH 6 (i_d = 35 mm)
– 1,24 à pH 8 (i_d = 27 mm)

A pH 9 et 10, il parait avoir lieu comme dans le cas de la nitroso-5 rhodanine un dédoublement des vagues mais les polarogrammes sont peu nets. Notons d'ailleurs que l'étude est rendue difficile par suite de la très faible solubilité dans l'eau et l'alcool à faible titre du dérivé phénylé en 3.

A pH 12 par contre, on note un phénomène très particulier qui consiste en une diminution de i après la 2ème vague, selon le schéma ci-dessous (fig. 21)

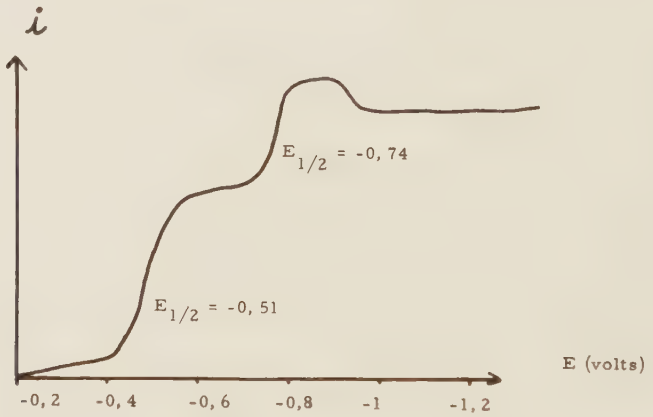


Figure 21 - Polarographie de la phényl-3 nitroso-5 rhodanine à pH 12

Procéssus de réduction des dérivés isonitroses en 5 de la rhodanine

Etant donné la structure du groupement isonitrosé en 5 identique à celle des oximes, nous avons recherché si le processus de réduction polarographique des dérivés hétérocycliques pouvait être rapproché de celui des oximes particulièrement étudié par P. SOUCHAY et S. SER (82). Ces auteurs ont en effet observé sur la benzophénoxime que les polarogrammes en milieu alcalin (pH > 7, 9) présentaient des anomalies très particulières. En effet, après l'atteinte d'un premier palier, l'intensité décroit, passe par un minimum et croit à nouveau pour atteindre un nouveau palier (voir fig. 22)

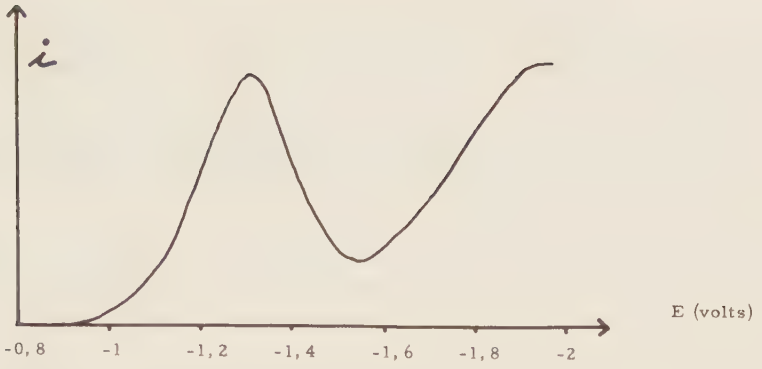


Figure 22 - Polarographie de la benzophénoxime à pH 7,9 (d'après SOUCHAY et SER (82))

Ce phénomène n'est cependant pas commun à toutes les oximes. Les cinnamaldoximes, par exemple, ne le donnent pas. Les auteurs expliquent le comportement particulier des oximes à partir de la théorie des courants de recombinaison exposée par BRIDCKA et coll. (11). La substance réduite à l'électrode serait en réalité l'ion positif, résultat de la recombinaison de la molécule avec les ions H^+.

$$AH + H^+ \rightleftharpoons AH_2^+$$

A pH élevé, la concentration des ions H^+ diminuant, il arrive que la recombinaison ne soit plus totale et i décroit. La 2ème vague qui apparait serait ainsi due à la réduction de l'oxime elle-même, moins réductible que l'ion positif. La décroissance du courant, après le premier palier, proviendrait d'un changement de la structure de la couche double à la surface de l'électrode aboutissant à un ralentissement de la vitesse de recombinaison.

Pour d'autres oximes, on n'observe pas cette diminution du courant, mais par contre, lorsque le pH devient suffisamment alcalin, il y a un dédoublement de la vague, la seconde augmentant au détriment de la première lorsque le pH s'accroit. La 2ème vague doit être attribuée à l'ion négatif:

$$\begin{array}{l} R - C - R' \\ \quad\quad \| \\ \quad\quad N - O^- \end{array}$$

Comme les courants de recombinaison sont très faibles au-dessus de pH 8, ils peuvent être négligés et le pK mesuré par polarographie (pH pour lequel les vagues sont égales) sera très voisin du pK déterminé potentiométriquement.

Les dérivés nitrosés rhodaniniques présentent des propriétés très comparables aux oximes. L'examen des polarogrammes effectués à divers pH montrent en effet la scission de la vague à pH > 7,8, mais ici apparaissent simultanément deux nouvelles vagues et non une seule. On a ainsi la preuve que la réduction de l'ion négatif se fait en 2 étapes.

Nous avons recherché le pH pour lequel i_d de la première vague est égal à la somme des i_d des 2 vagues à $E_{1/2}$ plus négatif. Il s'agit du pH 8,2 qui

correspondrait donc au pK de l'isonitroso-5 rhodanine. Ce résultat est en accord avec le pK déterminé potentiométriquement en présence d'électrolyte (voir plus haut) qui était de 8,4 (un premier pK 4,7 correspond à l'acidité du SH en 3).

De plus, on remarque que le $E_{1/2}$ des 2 vagues correspondant à la réduction de l'ion varient peu en fonction du pH (fig. 20) contrairement à ce qu'on observe pour la substance non ionisée. Ceci est tout à fait en accord avec le comportement des oximes.

Par contre, $E_{1/2}$ augmente nettement au-dessus de pH 10. Ce fait pourrait être du au changement de structure de la molécule qui, outre l'ionisation de la fonction isonitrosée en 5 subit également une ionisation due à la tautomérie en 2-3.

Un autre phénomène, en accord avec la polarographie des oximes, réside dans le fait que la somme des i_d des vagues de l'ion et de la substance non ionisée diminue en fonction du pH, montrant ainsi que la constante de diffusion de l'ion est moins élevée que celle de la molécule.

Enfin, signalons que pour l'isonitroso-5 phényl-3 rhodanine, à pH 12 on observe le phénomène de diminution de i_d après le second palier de diffusion (voir fig. 21) qui est attribué par SOUCHAY et SER à la modification de la couche double à la surface de l'électrode. Notons toutefois que le phénomène n'a pas été constamment observé à des pH inférieurs à 10 ; par ailleurs il n'apparait pas avec la nitroso-5 rhodanine.

L'ensemble de ces résultats nous permet de suggérer le processus de réduction des dérivés isonitrosés en 5 de la rhodanine :

1/ <u>à pH < 7,8</u>

a) une vague à 4e correspond à la réaction :

$$^{(5)}\!>\!C = N - OH + 4e^- + 4H^+ \longrightarrow {}^{(5)}\!>\!CH - NH_2$$

b) une vague à 2e de réduction du C = S déjà envisagée plus haut :

$$^{(2)}\!>\!C = S + 2e^- + 2H^+ \longrightarrow {}^{(2)}\!>\!CH - SH$$

il apparait parfois une 3ème vague due à la réduction totale du C = S :

$$^{(2)}\!>\!CH - SH + 2e^- + 2H^+ \longrightarrow {}^{(2)}\!>\!CH_2 + SH_2$$

2/ <u>à 7,8 < pH < 10</u>

La réduction du groupement isonitrosé a lieu selon 2 processus :

a) Fraction non ionisée ; 1 vague à 4e

$$^{(5)}\!>\!C = N - OH + 4e^- + 4H^+ \longrightarrow {}^{(5)}\!>\!CH - NH_2$$

b) Fraction ionisée : 2 vagues à 2e

$$^{(5)}\!>\!C = N - O^- + 2e^- + 2H^+ \longrightarrow {}^{(5)}\!>\!CH - N\!\!<\!\!{}^{H}_{O^-}$$

$$^{(5)}\!>\!CH - N\!\!<\!\!{}^{H}_{O^-} + 2e^- + 2H^+ \longrightarrow \;>\!CH - NH_2 + HO^-$$

3/ à pH > 10

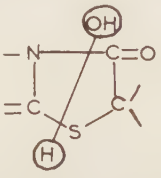
Seules existent les 2 vagues de réduction de l'ion.

Le comportement polarographique des composés nitrosés en 4 de la rhodanine, très comparable à celui des oximes, confirme donc la structure de dérivé isonitrosé que nous avons établie par potentiométrie et spectrographie.

CHAPITRE IV

RÉACTIONS AVEC COUPURE DE L'HÉTÉROCYCLE

L'une des propriétés les plus intéressantes des hétérocycles dérivés de la thiazolidine, dont nous avons entrepris l'étude, réside dans la possibilité d'obtenir en milieu alcalin une coupure hydrolytique du cycle en deux parties, selon le schéma :



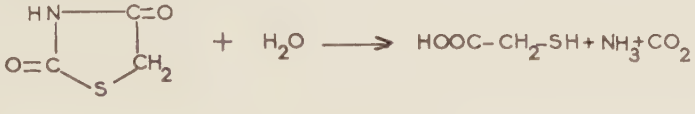
Avec les dérivés comportant un CH_2 en 5, on obtient ainsi de l'acide thioglycolique (et d'autres composés selon les substituants en 2 et 3). Lorsque la position 5 est occupée par des substituants divers, on isole des acides α-thiols dont la méthode constitue ainsi un excellent mode de préparation.

La méthode chimique étant brutale et le rendement en acides α-thiols étant le plus souvent médiocre, nous avons repris l'étude de cette coupure hydrolytique en essayant d'utiliser des méthodes électrochimiques pour suivre la réaction chimique, afin de tenter d'améliorer celle-ci.

I - COUPURE DE L'HETEROCYCLE EN MILIEU ALCALIN

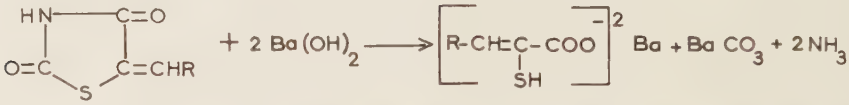
La scission du cycle en 2 parties, selon le schéma indiqué ci-dessus, semble être particulière aux thiazolidines comportant un groupement C = O en 4. En effet, les oxo-2 ou thioxo-2 thiazolidines résistent bien aux alcalis ou tout au moins ne donnent pas lieu à des réactions du type précédemment envisagé. Par contre, avec les thiazolidones-4 (quels que soient les autres substituants en 2, 3 ou 5), on observe une coupure hydrolytique amenant la formation d'un acide α-thiol.

1/ La dioxo-2-4 thiazolidine, en solution alcaline et à chaud, donne la réaction suivante (23) (6) :

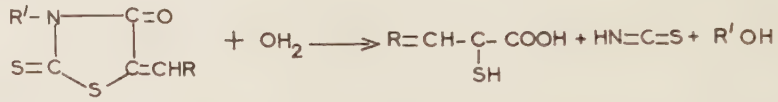


La rupture du cycle peut d'ailleurs être également obtenue par action des oxydants (6) avec formation d'acide oxalique et d'acide sulfurique, ou par action des réducteurs (69) avec passage aux acides acétique et cyanhydrique.

Quant aux dérivés de la dioxo-2-4 thiazolidine substitués en 5, ils donnent lieu à la même coupure en milieu alcalin que le dérivé non substitué. On obtient ainsi, par action de la baryte à l'ébullition, des acides α-thiol-acryliques substitués :



2/ Les rhodanines subissent les mêmes réactions sous l'effet des agents alcalins à l'ébullition, avec production d'un acide α-thiol acrylique substitué (dans le cas des rhodanines substituées en 5), de l'acide isothiocyanique et une molécule d'eau (ou d'alcool ou de phénol) si la rhodanine est substituée en 3, selon la réaction :



L'agent alcalin utilisé peut être la baryte comme pour la dioxo-2-4 thiazolidine ou la soude concentrée (39).

Cette dernière technique a été utilisée par M. L. GIRARD (34) pour préparer l'acide p. méthoxy α-thiolcinnamique :

$$CH_3O - C_6H_4 - CH = \underset{\underset{SH}{|}}{C} - COOH$$

à partir de la p. méthoxy benzylidène-5 rhodanine.

En suivant le même procédé, nous avons préparé également l'acide α-thiol cinnamique : $C_6H_5 - CH = \underset{\underset{SH}{|}}{C} - COOH$

Une mole de benzylidène-5 rhodanine est dissoute dans 200 ml de lessive de soude diluée à 15 %. Après chauffage au bain-marie bouillant pendant 30 minutes, on termine à feu nu pendant 2 à 3 minutes. On refroidit alors et on acidifie par HCl. L'acide α-thiol cinnamique précipite et, après recristallisation dans l'alcool, apparait sous forme de cristaux jaune clair (P. F. 124°C). Le rendement de cette préparation est assez médiocre (30 à 40 %) et parfois l'hétérocycle subit des coupures plus profondes (avec précipitation massive de soufre), qui nuisent encore à l'obtention du composé attendu. Ceci parait dû à la forte concentration en alcali et au chauffage prolongé dans ce milieu. Si on modifie par contre ces conditions, arbitrairement, on n'obtient pas toujours la coupure désirée sur la totalité de la rhodanine mise en oeuvre. Le rendement est d'autant plus diminué que la petite quantité d'acide α-thiol acrylique formée est difficile à séparer de la matière première.

3/ La pseudothiohydantoïne et ses dérivés en 5 se prêtent également aux mêmes réactions de coupure alcaline, dans des conditions comparables à celles qui viennent d'être décrites (33) (72). Nous avons ainsi, par la tech-

nique précédente appliquée à la benzylidène-5 pseudothiohydantoïne, obtenu l'acide α-thiol cinnamique, identique à celui préparé à partir de la rhodanine substituée en 5. Le rendement ici encore est toujours faible.

A propos des acides α-thiols acryliques obtenus, ajoutons qu'ils peuvent se prêter à une tautomérie :

$$R - CH = \underset{\underset{SH}{|}}{C} - COOH \rightleftharpoons R - CH_2 - \underset{\underset{S}{||}}{C} - COOH$$

qui fait apparaitre une forme α-thiocétonique signalée par GRANACHER (38). Cependant la détermination du spectre infra-rouge de l'acide α-thiol cinnamique permet de penser, qu'à l'état solide, la forme thiol prédomine très largement, contrairement au cas des rhodanines où,dans les mêmes conditions,c'est la forme C = S qui existe (voir au chapitre V).

Les acides α-thiol acryliques réagissent avec l'hydroxylamine en donnant des oximes $R - \underset{\underset{N - OH}{||}}{C} - COOH$, qui, traitées par le formaldéhyde et l'acide chlorhydrique, conduisent aux acides α-cétoniques (34) dont ils peuvent constituer un mode de synthèse.

II - POSSIBILITES D'ETUDE, PAR VOIE ELECTROCHIMIQUE, DE LA COUPURE DE L'HETEROCYCLE EN MILIEU ALCALIN

Nous avons pensé que les propriétés électrochimiques des dérivés de la thiazolidine, précédemment exposées, pouvaient nous fournir un moyen d'étude de la coupure du cycle en milieu alcalin.

En effet, on observe qu'une solution de rhodanine, par exemple, portée quelques instants à l'ébullition en milieu alcalin, ne présente plus de vague polarographique de réduction dans les conditions de pH décrites plus haut. Il est donc possible de suivre, par ampérométrie, la diminution de la hauteur de la vague de réduction en fonction du temps (courbe I = f(t)) en fixant le potentiel au palier de la vague de réduction. Cependant cette première technique s'avère délicate car, dans le milieu très alcalin auquel on opère, le $E_{1/2}$ de cette vague de réduction est très négatif et de ce fait se trouve considérablement gêné par la réduction des protons.

Une seconde technique peut être utilisée qui consiste à mesurer non plus la diminution de la vague du composé étudié, mais plutôt la hauteur d'une vague due à un composé formé par hydrolyse (à condition que ce composé soit électroactif). Parmi les composés formés, il est possible de s'adresser à l'acide thioglycolique, dans le cas des dérivés non substitués en 5. Nous savons (Ch. I) que cet acide présente une vague anodique. Pour les dérivés substitués en 5, il convient de chercher si l'acide α-thiol acrylique formé présente également une vague anodique. L'étude de l'acide α-thiol cinnamique montre en effet, comme on pouvait s'y attendre, une vague à 1 électron du même type que celle de l'acide thioglycolique, mais avec $E_{1/2}$ différent, due vraisemblablement au même processus de réaction du -SH avec l'anode de mercure :

$$R - SH + Hg^{+} \longrightarrow RSHg + e^{-} + H^{+}$$

Le potentiel $E_{1/2}$ de l'acide α-thiol cinnamique est par exemple de - 0,63 V à pH 7 (tampon B. R) et de - 0,74 V à pH 10 (tampon B. R.).

En milieu très alcalin, où s'opère l'hydrolyse, les valeurs de $E_{1/2}$ sont les suivantes : - 0,62 V à pH 12 dans un tampon soude-glycine et - 0,59 V dans l'hydroxyde de tétramethylammonium 2 M.

Ainsi, nous pouvons suivre l'hydrolyse de l'hétérocycle grâce à la courbe i = f(t) en fixant le potentiel au palier de diffusion de la vague anodique de l'acide α-thiol acrylique ou de l'acide thioglycolique, selon qu'on s'adresse à un dérivé substitué ou non en 5.

A l'aide de ces 2 méthodes, nous avons réalisé directement dans la cellule polarographique l'hydrolyse de rhodanines dans différentes conditions de pH, de nature de l'agent alcalin, de température (cellule thermostatée), en suivant soit la décroissance de la vague de réduction du C = S, soit la croissance de la vague de l'acide α-thiol en fonction du temps.

III - ETUDE CINETIQUE DE LA COUPURE HYDROLYTIQUE DE RHODANINES (DANS DIFFERENTES CONDITIONS)

Nous avons d'abord repris cette étude par les procédés décrits ci-dessus et dans des conditions d'alcalinité déjà utilisées pour la préparation des acides α-thiols acryliques. Puis, nous avons tenté de rechercher d'autres conditions moins brutales permettant d'augmenter le rendement de la réaction.

A - TECHNIQUE D'ETUDE

Afin de pouvoir enregistrer la courbe i = f(t) à partir de t = 0, nous avons du effectuer un montage particulier permettant le dégazage de la solution à polarographier avant de faire agir le réactif alcalin sur le composé étudié. Nous avons ainsi séparé :

a) d'une part la solution alcaline mise directement dans la cellule polarographique.

b) d'autre part la solution du composé étudié introduite dans un récipient relié par un tube souple au précédent afin de pouvoir dégazer pendant 5 minutes les deux solutions avant de les mélanger. La courbe i = f(t) était ensuite enregistrée immédiatement après le mélange, celui-ci étant facilité par un barbottage d'azote de quelques secondes, (voir schéma du montage fig. 23).

La technique proprement dite comprend :

1/ enregistrement de la courbe i = f(E) du milieu de base ;

2/ enregistrement de la courbe i = f(E) d'une solution d'acide thioglycolique ou d'acide α thiol acrylique à concentration calculée, de façon à correspondre à une coupure de l'hétérocycle avec un rendement de 100 %.

3/ enregistrement de la courbe i = f(E) de la solution alcaline du composé étudié, porté à l'ébullition pendant quelques minutes pour provoquer une

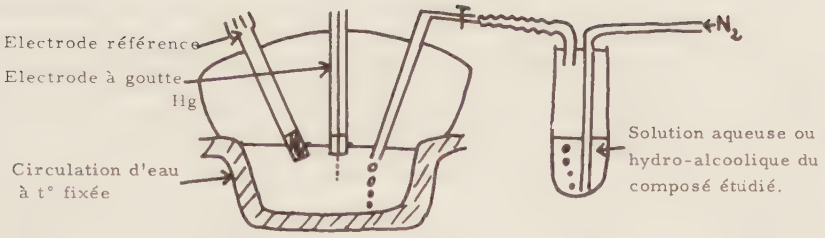


Figure 23 -

hydrolyse maximum dans les conditions étudiées. Cette opération permet d'ailleurs, en comparant la hauteur de la vague enregistrée avec celle obtenue dans la manipulation 2, de calculer le rendement de la réaction.

4/ enregistrement de la courbe i = f(t) en se plaçant à un potentiel correspondant au palier de diffusion, déterminé lors des opérations préliminaires 2 et 3 et en suivant le protocole décrit précédemment. On peut ainsi déterminer la courbe du pourcentage d'hydrolyse en fonction du temps.

B - HYDROLYSE PAR LA SOUDE A DIFFERENTS TITRES ET A DIFFERENTES TEMPERATURES

a) Une première série d'expériences nous a permis d'établir la décroissance de la vague de réduction de la phényl-3 rhodanine dans la soude à différentes concentrations et à différentes températures. Les résultats obtenus sont réunis dans la figure 24

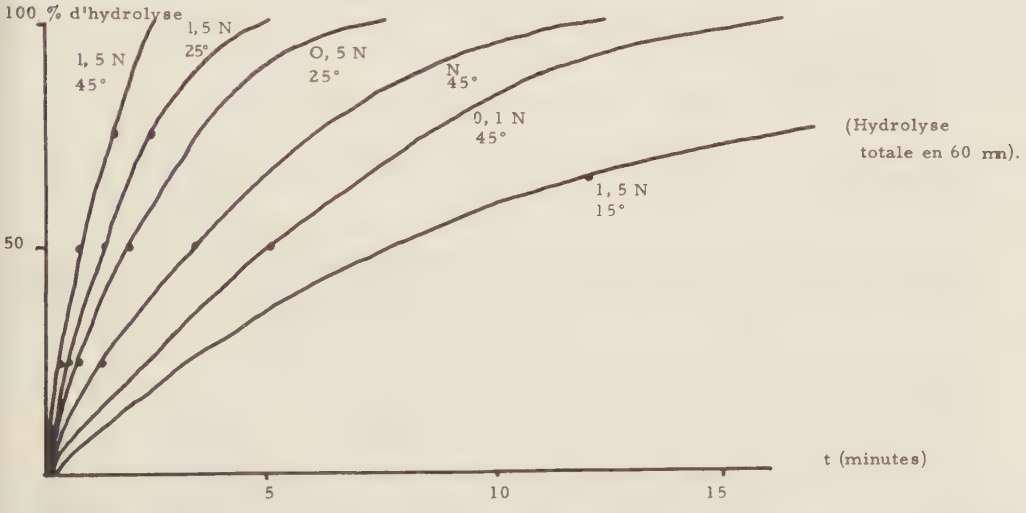


Figure 24 - Hydrolyse de la phényl-3 rhodanine par la soude à différentes concentrations et températures

On constate que dans la soude 1,5 N (qui correspond à la lessive de soude à 15 % utilisée dans le technique de préparation des acides α thiol acryliques selon GIRARD (34), l'hydrolyse est très rapide même à température relativement basse (25°). (elle est cependant très ralentie quand on opère à 15°). On obtient également une réaction totale et rapide avec la soude 0,5 N à 25°. Avec la soude diluée 0,1 N on obtient encore une hydrolyse assez rapide mais à condition d'élever la température à 40 - 50°.

Quand on porte le mélange à l'ébullition le rendement est toujours inférieur à 100 %. Par exemple on trouve 74 % avec NaOH 0,1 N et 54 % avec NaOH N. On comprend alors que les conditions opératoires habituelles de la méthode de préparation des acides α thiols acryliques conduisent, dans la meilleure hypothèse, à des rendements médiocres.

b) A partir de la benzylidène-5 rhodanine et en suivant par ampérométrie l'apparition d'acide α thiol cinnamique, on obtient les résultats suivants (fig. 25) :

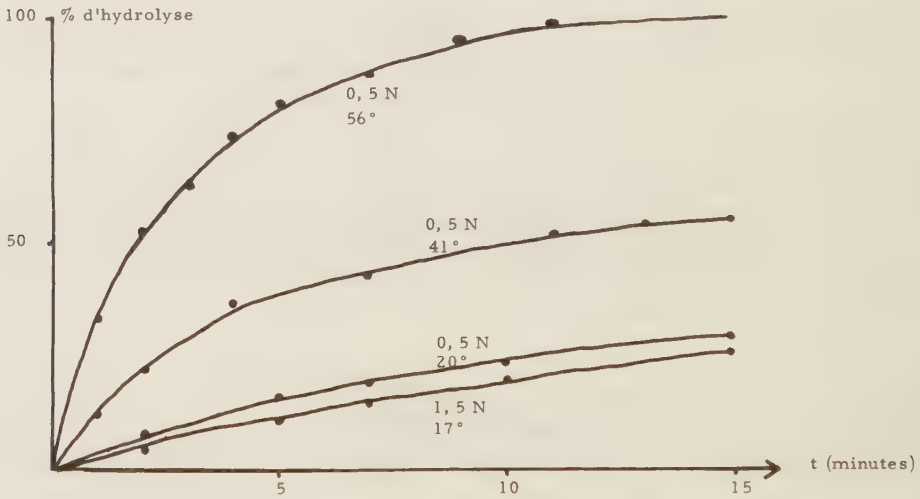


Figure 25 - Hydrolyse de la benzylidène-5 rhodanine par la soude à différentes concentrations et températures

Ceux-ci confirment les conclusions précédentes : l'hydrolyse est très lente à température basse et n'est seulement rapide et complète qu'au delà de 40°C avec la soude 0,5 N.

C - HYDROLYSE DANS LES SOLUTIONS TAMPONS GLYCINE-SOUDE DE pH 8,5 à 12

Pour préciser l'effet du pH, nous avons réalise l'hydrolyse de la rhodanine et de la phénylrhodanine dans des tampons de SOERENSEN : soude-glycine 0,1 N à des pH de 8,5 à 12 et à différentes températures. Les courbes obtenues sont rassemblées dans les figures 26 (Rhodanine) et 27 (Phényl-3 rhodanine).

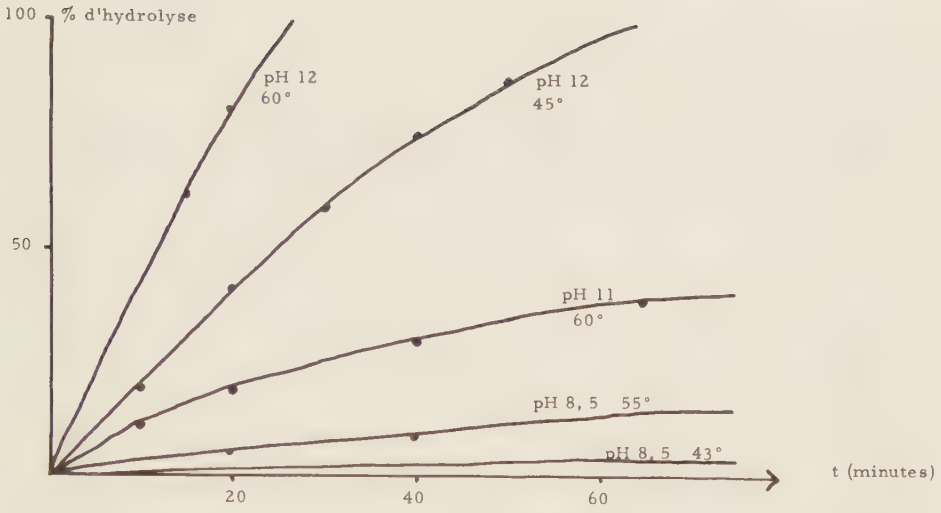


Figure 26 - Hydrolyse de la rhodanine à différents pH et températures

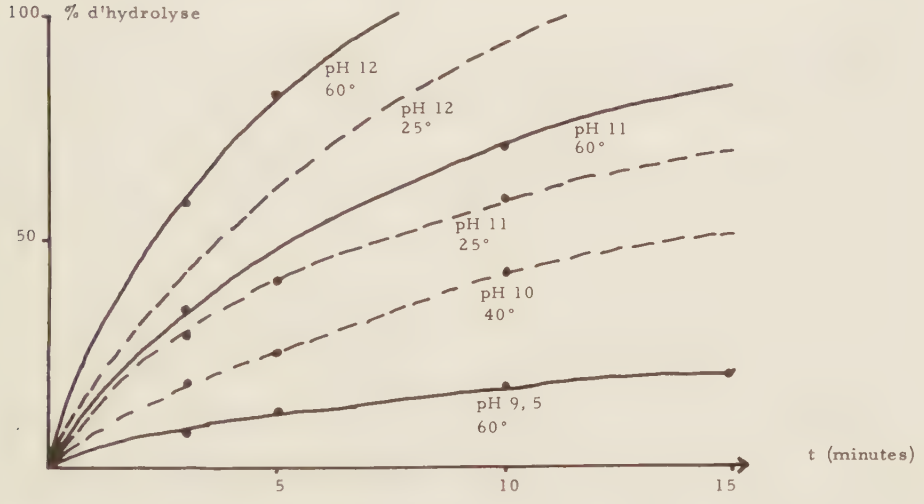


Figure 27 - Hydrolyse de la phényl-3 rhodanine à différents pH et températures
— mesuré par la décroissance de la vague du C = S
-- mesuré par l'accroissement de la vague de $HS - CH_2 - COOH$

Ces expériences complètent celles effectuées avec la soude à divers titres, à savoir que seuls des pH élevés (> à 12) et une température supérieure à 45°C permet d'obtenir une hydrolyse totale des rhodanines étudiées. Or ces conditions se trouvent responsables d'un rendement médiocre ; aussi avons nous recherché si l'emploi d'autres agents alcalins permettait d'améliorer celui-ci.

D - HYDROLYSE PAR DIVERS AGENTS ALCALINS

1/ Hydroxydes d'ammoniums quaternaires

Nous avons utilisé l'hydroxyde de tétramethylammonium 2 M avec la benzylidène-5 rhodanine, en mesurant l'accroissement de la vague de l'acide α-thiol acrylique. Nous avons obtenu les résultats suivants (fig. 28)

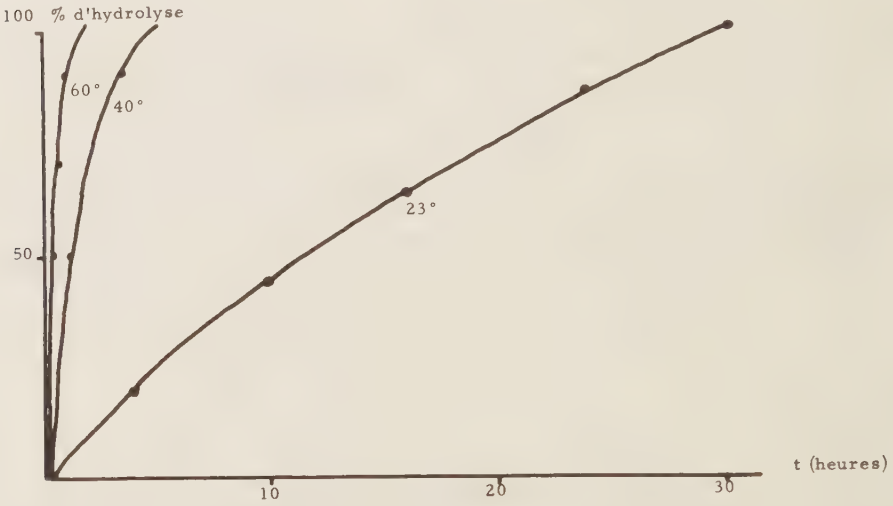


Figure 28 - Hydrolyse de la benzylidène-5 rhodanine dans l'hydroxyde de tétramethylammonim 2 M à différentes températures

2/ Ethylène diamine

Ayant constaté l'action nocive de l'élévation de température sur le rendement, nous avons étudié l'action de l'éthylène diamine à la température ordinaire mais pendant un temps assez long (fig. 29).

L'étude de ces deux agents alcalins, particulièrement de l'hydroxyde de tétramethylammonium, nous permet de conclure que ceux-ci peuvent l'un et l'autre conduire à une hydrolyse complète de l'hétérocycle à basse température, à condition de prolonger leur action pendant plusieurs heures.

Nous avons voulu appliquer les données fournies par notre étude analytique à la préparation d'acides α-thiol acryliques. Nous avons pu ainsi constater par polarographie qu'effectivement la coupure de la benzylidène-5 rhodanine, en solution dans l'hydroxyde de tétramethylammonium 2 M, était totale en 24 h. On peut d'ailleurs, après acidification de la solution par HCl, recueillir l'acide α-thiolcinnamique précipité et constater que le rendement obtenu est satisfaisant (75 %), très supérieur en tout cas à celui constaté habituellement avec la méthode utilisant la lessive de soude à 15 % à l'ébullition.

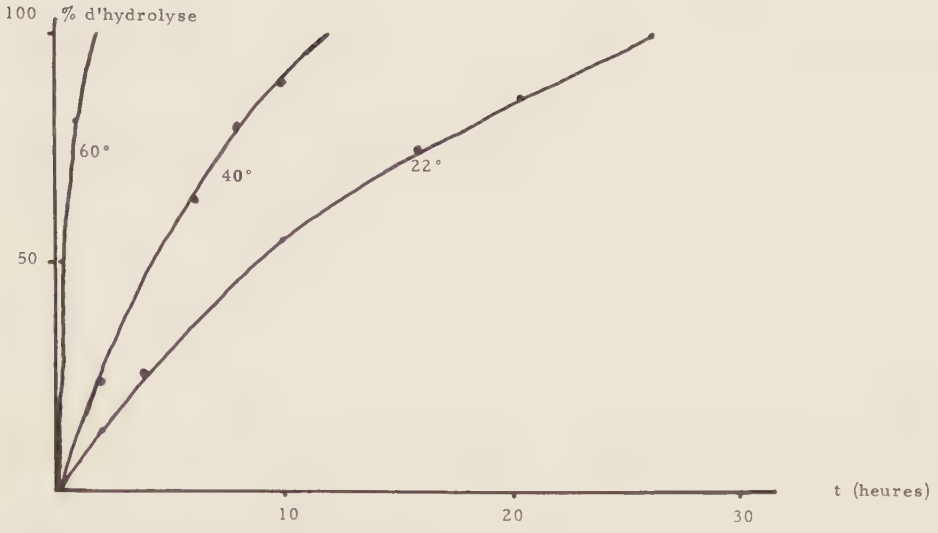


Figure 29 - Hydrolyse de la benzylidène-5 rhodanine, dans l'éthylène diamine à 10 %, à différentes températures

Grâce aux techniques électrochimiques, nous avons pu préciser les conditions d'hydrolyse alcaline de certains dérivés de la rhodanine et proposer des conditions nouvelles permettant d'augmenter le rendement en acide α-thiol.

Cette étude doit être complétée, en particulier par la recherche de l'influence des substituants en 2, 3 ou 5 sur la vitesse d'hydrolyse, comme nous nous le proposons.

CHAPITRE V

INTÉRÊT DE LA SPECTROGRAPHIE INFRA-ROUGE DANS L'ÉTUDE DES DÉRIVÉS DE LA THIAZOLIDINE

Sans vouloir faire de l'étude spectroscopique dans l'I. R. . moyen une fin en soi, nous avons voulu rechercher si la détermination systématique des spectres I. R. des dérivés de la thiazolidine, précédemment étudiés, pouvait nous permettre d'attribuer certaines bandes d'absorption à des liaisons ou à des groupements particuliers. Ceux-ci présentent des vibrations de valence correspondant à des bandes intenses qu'il est possible de déterminer. Les vibrations de déformation, moins caractéristiques puisque plus influencées par les autres substituants, peuvent néanmoins apporter des informations complémentaires (42) (43) (85). Certes il existe souvent des déplacements considérables d'un composé à un autre mais pour un groupe chimique assez individualisé, on peut essayer de mettre en évidence quelques bandes caractéristiques. Il faut alors considérer la totalité de l'édifice moléculaire, ou du moins une partie plus ou moins importante de celui-ci ; il existe, ainsi, des vibrations comportant un nombre plus ou moins grand d'atomes, dites "vibrations de groupe" (64). L'ensemble de ces données peut permettre, lors de l'étude de composés nouveaux, d'affirmer ou d'infirmer une structure possible par l'étude du spectre infra-rouge.

Nous avons ainsi envisagé, point par point, les différents groupements ou liaisons importants, d'une part en nous basant sur les données de la littérature et d'autre part en comparant les composés comportant ou non les groupements ou liaisons considérés.

Nous ne pouvons pas reproduire ici l'ensemble des spectres déterminés en milieu solide par dilution dans KBr et sur un spectrographe UNICAM S. P. 100 (*). A titre indicatif, nous présentons à la fin du présent chapitre quelques exemples de spectres caractéristiques de cette série.

I - ABSORPTION DUE AU GROUPEMENT C = O (EN 4 OU 2)

Les données de la littérature sont très nombreuses quant à l'absorption due à ce groupement, mais il faut considérer l'influence du reste de la molécule sur la fréquence de valence caractéristique du C = O qui apparait dans une molécule simple.

Pour NAKANISHI (70), l'absorption du carbonyle d'une cétone se situe à 1715 cm^{-1} avec des variations de ± 10 cm^{-1}, mais quand les liaisons hydro-

---

(*) Les spectres ont été réalisés dans le service de M. le Pr J. GUY par Madame HOUELLE que nous remercions très vivement de sa précieuse collaboration.

gène intramoléculaires sont formées, le nombre d'onde peut diminuer de 50 cm^{-1}. Dans les cycles azotés, on observe fréquemment un déplacement vers 1700 cm^{-1} qui serait du à l'inhibition stérique de conjugaison entre N et C = O. GIRARD (35) et LECOMTE (64) attribuent aux liaisons carbonyle proprement dites la très forte bande d'absorption vers 1700 - 1740 cm^{-1}, avec augmentation des nombres d'onde par introduction de un ou de plusieurs halogènes ou par fermeture du cycle. Par contre, les nombres d'onde sont diminués par conjugaison avec une double liaison (C = O ou C = C) ou avec les dérivés aromatiques (conjugaison avec l'une des liaisons du noyau) (85).

Pour envisager l'effet du à l'introduction d'un C = O dans une molécule hétérocyclique comportant un atome de soufre, il est intéressant de comparer les spectres que nous avons obtenus à ceux étudiés par LOZAC'H et Coll. (65) à propos des thiochromones. Les auteurs indiquent que la bande à 1610 - 1645 cm^{-1} ne correspond pas aux seules vibrations de valences C = O, car celles-ci sont modifiées par les vibrateurs C – C incluant le carbone fonctionnel, cette correction étant de l'ordre de 50 cm^{-1}. L'hétérocycle interviendrait donc notablement dans la vibration carbonyle dans l'exemple précédent.

Le spectre I.R des rhodanines a été déterminé par BROWN et BRADSCHER (16) qui attribuent, sans explication, à la bande C = O des fréquences de 1745 et 1760 cm^{-1} et par AWAD et Coll. (7) qui situent cette bande entre 1709 et 1745 cm^{-1} selon les dérivés étudiés (solutions dans CCl_4 et $CHCl_3$).

L'étude de nos propres spectres montre une bande intense entre 1670 et 1740 cm^{-1} qui peut être rapportée aux vibrations de valence C = O. Nous rassemblons dans le Tableau XIX les valeurs correspondant à l'absorption du C = O pour chacun des dérivés thiazolidiniques étudiés.

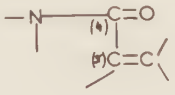
Tableau XIX

Composés étudiés	Fréquence (en cm^{-1})	Différence par rapport a la rhodanine (en cm^{-1})
Rhodanine	1720	0
Méthyl-3 rhodanine	1740	+20
Phényl-3 rhodanine	1740	+20
Benzylidène-5 rhodanine	1710	-10
Nitroso-5 rhodanine	1730	+10
Phényl-3 benzylidène -5 rhod.	1720	0
Phényl-3 nitroso-5 rhod.	1735	+15
Dérivé potassique de la rhod.	1670	-50
Pseudothiohydantoïne	1700	-20
Thioxo-2-hydantoïne	1720	0
Benzylidène-5 pseudothio-hydantoïne	1680	-40
Dioxo-2-4 thiazolidine (2 C=O)	1680 (large bande)	-40
	1745	+25
Phényl-3 thiazolidone-4	1695	-25
Benzylidène-5 thiazolidone-4	1690	-30

La comparaison de ces résultats permet de faire les remarques suivantes :

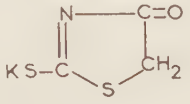
1/ La modification due à l'introduction du C = O dans un hétérocycle soufré et azoté est faible (+ 5 cm^{-1} par rapport aux cétones aliphatiques), alors que, nous l'avons vu, d'après NAKANISHI et LOZAC'H, l'influence de N et de S se manifeste plutôt dans le sens d'une diminution du nombre d'onde. Ce phénomène par contre, a bien lieu avec la pseudothiohydantoïne (– 20 cm^{-1}) la dioxo-2-4 thiazolidine (– 40 cm^{-1}) et la phényl-3 thiazolidone-4 (– 25 cm^{-1}). Il semble donc que la présence du groupement C = S en 2 exerce une influence inverse qui compense les modifications apportées par la présence de N et S intracycliques.

2/ La conjugaison du C = O avec la double liaison C = C des dérivés substitués en 5 entraîne une diminution de la fréquence dans tous les cas étudiés (rhodanines, pseudothiohydantoïnes, thiazolidones). Ce phénomène est tout à fait normal comme nous l'avons indiqué au début du paragraphe.



3/ La substitution sur l'azote en 3 provoque un déplacement de 5 à 20 cm^{-1} vers les fortes fréquences.

4/ La comparaison de la rhodanine avec son dérivé potassique laisse apparaître que, dans ce dernier, la bande du C = O est conservée (avec cependant un déplacement) ce qui, nous l'avons vu, est un des arguments en faveur de la structure de ce dérivé qui serait :



Le déplacement important vers les faibles fréquences (– 50 cm^{-1}) de la bande C = O est explicable par la conjugaison avec la double liaison C = N en 2-3 créée par la formation du mercaptan salifié.

En conclusion, la bande d'absorption due au groupement C = O en 4 est facile à mettre en évidence à cause de son intensité et de sa position isolée vers 1720 cm^{-1}. La fréquence est influencée par les substituants en 3 et 5 et la salification en 2. L'absence de bandes caractéristiques de C–OH permet d'affirmer que la totalité de la fonction oxygénée en 4 est, à l'état solide, sous la forme C = O.

II - ABSORPTION DUE AU GROUPEMENT C = S EN 2

Les renseignements fournis par la littérature concernant les vibrations de valence de ce groupement sont très variés puisque les valeurs sont comprises entre 1050 et 1250 cm^{-1}. Ces déplacements considérables prouvent que les forces de liaison doivent varier très notablement en fonction des molécules comportant un C = S. Il faut insister d'ailleurs, selon J. LECOMTE, sur le fait que les représentations chimiques simples de double ou de triple liaison restent très insuffisantes pour exprimer les liaisons entre un atome comme le soufre (ou l'oxygène) et l'hétérocycle. Le déplacement d'une bande entre deux positions peut signifier, par exemple, qu'une "double liaison" a acquis un certain caractère de liaison "simple" ou inversement.

REYNAUD et MOREAU (77) sur des dérivés acycliques relèvent des variations de 1265 à 1285 cm^{-1}, avec un rapport $\frac{C=O}{C=S}$ de 1,34 à 1,45. Le même rapport est retrouvé par LOZAC'H et coll. (65), mais avec des fréquences plus faibles à la fois pour les C = O et les C = S (pyrane thiones : 1080 à 1160, dithiocoumarines : 1152 à 1160, dithiochromones : 1149 à 1161 cm^{-1}).

GUEPET et coll. (41) indiquent pour l'absorption du C = S de thioamides $-\overset{S}{\overset{\|}{C}}-N<$ des bandes à 940 - 1140 cm^{-1}, 1250 - 1420 cm^{-1} 1395 - 1570 cm^{-1}. De plus, la fixation d'halogénures d'alcoyle $-\underset{S-R}{\overset{|}{C}}=N^{+}<$ provoque la disparition des bandes précédentes et l'apparition d'une absorption due à C = N vers 1580 cm .

Pour les rhodanines, BROWN et BRADSHER mentionnent seulement une bande à 1250 cm^{-1} comparable en intensité à celle du C = O et d'autres bandes entre 1100 et 1155 cm^{-1}. Enfin MECKE et LUTTRINGHAUS (66) signalent qu'une bande à 1047 cm^{-1} doit être rapportée au C = S de thioxo-2 thiazolidines.

Afin de tenter de déterminer quelles bandes pouvaient, dans le cas particulier des hétérocycles thiazolidiniques, être rapportées au groupement C = S, nous avons comparé les bandes principales entre 950 et 1250 cm^{-1} pour les dérivés possédant ou non un C = S en 2 (se reporter au tableau IV du chapitre II).

Nous pensons pouvoir ainsi attribuer 2 bandes à la présence du C = S (tableau XX) :

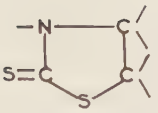
- une première bande vers 1060 cm^{-1}
- une seconde bande vers 1220 cm^{-1}

Tableau XX

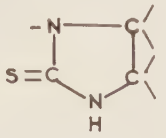
Composés étudiés	1ère bande fréquence en cm^{-1}	$\frac{C=O}{C=S}$	2ème bande fréquence en cm^{-1}
Rhodanine	1080	1,59	1235
Méthyl-3 rhodanine	1100	1,58	1215
Phényl-3 rhodanine	1060	1,63	1250
Benzylidène-5 rhodanine	1070	1,59	1195
Phényl-3 benzylidène-5 rhodanine	1040	1,65	1250
Nitroso-5 rhodanine	1050	1,64	1210
Phényl-3 nitroso-5 rhodanine	1050	1,64	1250
Thioxo-2 hydantoïne	1040	1,65	

Les remarques qui peuvent être formulées après l'examen de ces résultats sont les suivantes :

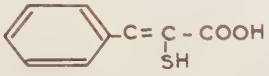
1/ La première bande (située vers 1060 cm^{-1}) correspond vraisemblablement à la vibration de valence du groupement C = S puisque, seuls, les composés possédant ce groupement présentent une bande intense dans cette région. L'existence d'une seconde bande (située vers 1220 cm^{-1}) pourrait être expliquée par l'influence du C = S sur les vibrations de l'hétérocycle thiazolidinique.



Cette seconde bande n'apparait plus dans le spectre de la thioxo-2 hydantoïne dont la structure de l'hétérocycle est différente.



2/ Nous avons déjà indiqué que les rhodanines non substituées en 3 étaient susceptibles de présenter des formes tautomères avec apparition d'un SH en 2. A l'état solide il est certain que seule la forme $-NH-C=S$ existe. En effet on ne remarque pas, sur les spectres, de bande attribuable au $-SH$ qui, selon différents auteurs, se situe entre 2500 et 2600 cm^{-1}. L'acide α-thiocinnamique par exemple, préparé par scission de la benzylidène-5 rhodanine (voir chapitre IV).



présente une bande à 2570 cm^{-1} (en plus d'une bande due au C = C) alors que la rhodanine ou la benzylidène-5 rhodanine n'absorbent pas du tout dans cette région.

3/ L'influence des autres substituants sur la position des bandes attribuables au C = S est diverse. Un substituant en 3 agit différemment selon qu'il s'agit d'un groupement aliphatique (+ 20 cm^{-1} pour la méthyl-3 rhodanine) ou aromatique (−20 cm^{-1} pour la phényl-3 rhodanine). La présence d'une double liaison en 5 accompagnant la substitution en cette position provoque également une diminution de fréquence, sur les 2 bandes, de l'ordre de 10 à 40 cm^{-1}.

4/ Par comparaison avec les déterminations effectuées par REYNAUD et MOREAU (77) LOZAC'H (65) ou MECKE et LUTTRINGHAUS (66) nous avons étudié le rapport $\left(\frac{C=O}{C=S}\right)$ entre les fréquences des vibrations de valence des groupements C = O et C = S. Les valeurs trouvées se situent à $1{,}61 \pm 0{,}04$ c'est à dire nettement plus haut que dans les cas cités par les auteurs précédents. Ceci provient de la fréquence relativement basse ou se place la bande du C = S, alors que la bande C = O reste à des valeurs habituellement rencontrées.

L'ensemble de ces résultats confirme l'influence considérable de l'hétérocycle sur le groupement C = S (et inversement) et l'impossibilité de considérer isolement, en spectrographie I. R., une partie de la molécule.

III - ABSORPTION DUE AU GROUPEMENT "THIOUREIDE" $-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-N-$

Ce groupement étant représenté dans les rhodanines il doit y correspondre des bandes d'absorption intenses qu'on peut espérer mettre en évidence par comparaison avec les composés thiazolidiniques ou C = S est rem-

placé par un autre groupement. NAKANISHI indique plusieurs bandes correspondant

- au C = S lui-même, vers 1100 à 1300 cm^{-1}, que nous avons déjà envisagé plus haut.

- aux liaisons "amide II" dues principalement à δNH avec influence de νC – N (bande intense vers 1400 - 1550 cm^{-1}),

- aux liaisons "amide III" dues principalement à νC – N avec influence de δN–H (bande peu intense vers 1300 cm^{-1})

- aux liaisons νNH proprement dites vers 3150 cm^{-1} que nous étudierons plus loin.

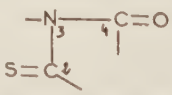
Pour GUEPET et coll. (41) à propos des thioamides, on peut observer des bandes entre 1395 et 1570 cm^{-1}, disparaissant par fixation d'halogénures d'alcoyles et remplacées alors par une bande vers 1580 cm^{-1} due au C = N.

AWAD d'une part, BROWN et BRADSHER d'autre part, attribuent au groupement thiouréide une bande située respectivement entre 1408 et 1428 cm^{-1} ou entre 1470 et 1525 cm^{-1}. Nos propres expériences permettent de fixer la fréquence de cette bande en fonction des résultats indiqués dans le tableau XXI.

Tableau XXI

Composés possédant le groupement –C(=S)–N–	Bande intense dans la région 1450 - 1500 cm^{-1}
Rhodanine	1450
Méthyl-3 rhodanine	1425
Phényl-3 rhodanine	1460
Benzylidène-5 rhodanine	1440
Phényl-3 benzylidène-5 rhodanine	1450
Phényl-3 nitroso-5 rhodanine	1430
Thioxo-2 hydantoïne	1425
Composés ne possédant pas le groupement –C(=S)–N–	
Dioxo-2-4 thiazolidine	rien entre 1400 et 1600 cm^{-1}
Pseudothiohydantoïne	" " 1425 - 1525
Phényl-3 thiazolidone-4	" " 1425 - 1470
Dérivé potassique de la rhodanine	" " 1415 - 1600
Dérivé potassique de la thioxo-2 hydantoïne	" " 1430 - 1480
Benzylidène-5 thiazolidine	" " 1400 - 1460

Il apparait ainsi que la bande caractéristique du groupement "thiouréide" est intense et facile à mettre en évidence dans les dérivés de la thiazolidine étudiés. Nous l'avons trouvée fixée entre 1425 et 1460 cm^{-1}, c'est-à-dire nettement plus bas que la bande "amide II" signalée par NAKANISHI (1460 - 1550 cm^{-1}). Ceci est peut-être du au fait que, dans les exemples cités, le groupement thiouréide se trouve contigu à un C = O :



Cette bande ne semble pas systématiquement influencée par le substituant en 3 ou 5, mais l'examen du 2ème groupe de composés montre qu'elle dispa-

rait par remplacement du S en 2 par O, H_2 ou NH. De ce fait, elle est très intéressante pour l'étude de la structure des dérivés thiazolidiniques.

IV - ABSORPTIONS DUES AUX GROUPEMENTS N-H, NR ou N-Ar et C-N

Les indications générales concernant ces liaisons peuvent être résumées comme suit (d'après NAKANISHI) :

- vibration de valence νNH : 3490 cm^{-1} dans les cycles indoliques ou pyrroliques

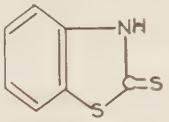
3150 cm^{-1} dans les thiouréides

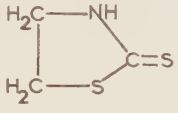
- vibration de valence νC-N : 1250 à 1360 cm^{-1} dans les liaisons entre C aromatique et N. Entre C aliphatique et N, la position est plus basse : 1180 à 1280 cm^{-1} et l'absorption plus faible.

- vibration de déformation -NH- : 1490 à 1580 cm^{-1} de faible intensité et difficile à mettre en évidence.

Il faut aussi signaler les vibrations $-N-CH_3$ à 2815 - 2820 cm^{-1} et celles dues à C = NH à 3300 - 3400 (pour NH), alors que C = N se place vers 1650 cm^{-1}.

Parmi les exemples plus proches de notre série, notons celui des mercapto benzothiazoles ou des mercaptothiazolines cités par FLETT (28),





qui signale une bande aigüe vers 3430 cm^{-1} quand H est fixé sur N laissant libre la tautomérie NH - C = S $\rightleftharpoons$ N = C - SH. Cette bande serait due à - N- H selon l'auteur qui note aussi des bandes larges entre 2900 et 3100 cm^{-1}.

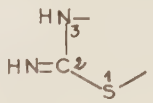
L'étude de nos propres spectres nous permet d'attribuer les bandes suivantes à ces vibrations (tableau XXII).

Tableau XXII

Composés	N-H	C-N	NH (dans C = NH)	$N-CH_3$	N-Ar
Rhodanine	3090	1330 (ou 1380)			
Méthyl-3 rhodanine		1355		2930 (ou 2980)	
Phényl-3 rhodanine		1350			2980
Phényl-3 benzylidène-5 rhodanine		1360			
Benzylidène-5 rhodanine	3060	1340			
Thioxo-2 hydantoïne	3190 (2N-H)	1300 (2C-N)			
Dioxo-2-4 thiazolidine	3050	1345			
Pseudothiohydantoïne	2980	1370	3240		
Phényl-3 thiazolidone-4		1370			2980
Dérivé potassique rhodanine		1330 (ou 1360)			
Dérivé potassique thioxo-2 hydantoine		1320 (2C-N)			

Les bandes relevées ci-dessus sont intenses et bien caractérisées par rapport aux valeurs moyennes indiquées dans la littérature. On voit que pour les dérivés de la rhodanine la bande N-H possède une fréquence voisine de 3080 cm^{-1}, nettement inférieure aux liaisons N-H des cycles pyrrole, indole et même des thiouréides (pour la thioxo-2 hydantoïne par contre qui possède 2 N-H la fréquence est plus élevée, 3190 cm^{-1}, et très proche alors des thiouréides dont elle comporte la structure). Les vibrations $C_2 - N_3$ (vers 1350 cm^{-1}) sont voisines de celles observées entre C aromatique et -N dont elles possèdent d'ailleurs l'intensité. Nous n'avons pas retrouvé la bande aigüe à 3430 cm^{-1} signalée par FLETT sur des composés dont la structure cependant s'apparente à celle de la rhodanine non substituée en 3.

Pour la pseudothiohydantoïne la fréquence νNH est plus basse encore que pour les rhodanines, peut-être à cause du NH en 2.



Par contre, une bande à 3240 cm^{-1} caractéristique de NH (quand N est doublement lié à un carbone) est bien relevée pour la pseudothiohydantoïne (C = NH en 2) confirmant la structure de ce composé et sa différence avec son isomère la thioxo-2 thiazolidine. Parmi les vibrations particulières, celle due au $N-CH_3$ se situerait à 2930 cm^{-1} (plutôt qu'à 2980 cm^{-1} ou se situe également une bande intense). On peut enfin attribuer la bande à 2980 cm^{-1} aux liaisons N-Ar qui se retrouvent pour la phényl-3 rhodanine et la phényl-3 thiazolidone-4.

Pour l'utilisation des spectres en vue de la détermination des structures, il apparait ainsi que la première bande ν-NH est particulièrement intéressante, car elle permet de prévoir la présence d'un substituant en 3 sur l'azote par la disparition de la bande à 3080 cm^{-1}. Cette remarque nous a permis, en particulier, de prévoir, avant la confirmation par d'autres critères, que dans l'action de $(SO_4)_2CH_3$ sur le dérivé potassique de la rhodanine, on avait une fixation de CH_3 sur N en 3 et non sur le S en 2.

V - ABSORPTIONS DUES A C = N

En dehors des bandes N-H et N-C, on sait qu'il existe une absorption caractéristique de C doublement lié à l'azote qui se placerait entre 1640 et 1690 cm^{-1}.

Parmi nos composés, ceux qui possèdent cette structure présentent les caractères suivants :

- Pseudothiohydantoïne : 1660 cm^{-1} (C = N en 2)
- Phényl-3 Nitroso-5 rhodanine : 1710 cm^{-1} (C = N en 5)
- Dérivé potassique de la rhodanine : 1630 cm^{-1} (C = N en 2-3)
- Dérivé potassique de la thioxo-2 hydantoïne : 1630 cm^{-1} (C = N en 2-3)

Cette bande très intense se place, on le voit, à des fréquences plus basses quand le C = N est intracyclique. Elle présente une grande importance pour étudier la structure de nouveaux composés d'addition, en 2 par exemple.

Elle peut permettre, en particulier, de décider entre deux isomères possibles produits par action de sulfate ou d'halogénures d'alcoyle sur le dérivé alcalin de la rhodanine :

Par contre, lors de l'action d'halogénures d'aryle on est gêné dans l'attribution des bandes par la présence des absorptions dues au groupement phényl siègeant dans la même région du spectre.

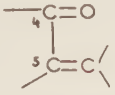
VI - ABSORPTION DUE A C = C

La bande due aux vibrations de valence de la double liaison entre 2 atomes de carbone est généralement placée entre 1600 et 1650 cm^{-1}.

Parmi les composés de la thiazolidine étudiés, ceux possèdant une double liaison C = C en 5 présentent en effet une bande d'absorption dans cette région. Par exemple :

- Benzylidène-5 rhodanine : 1575 cm^{-1}
- Benzylidène-5 phényl-3 rhodanine ; 1580 cm^{-1}
- Benzylidène-5 pseudothiohydantoïne : 1620 cm^{-1}
- Benzylidène-5 thiazolidone-4 : 1600 cm^{-1}.

La bande est donc en général légèrement déplacée vers les basses fréquences. Ce fait est peut-être du à la présence d'un C = O conjugué avec C = C.



Cette possibilité de déplacement vers les basses fréquences est signalée par J. GUY à propos des $>C = C<$ liés à des radicaux aromatiques ou très conjugués (43).

La caractérisation de cette absorption est intéressante, car elle permet, dans l'étude des réactions de condensation entre le CH_2 en 5 et les dérivés oxygénés (aldéhydes cétones...) de confirmer la réaction par l'apparition d'une double liaison en 5. En effet, les dérivés non substitués en 5 n'absorbent pas dans cette région hormis ceux possédant un groupement phényl en 3, par exemple. Cependant, en général, la bande due au groupement phényl est plus intense que celle due au C = C et se place à des fréquences supérieures (> 1600 cm^{-1}).

VII - ABSORPTION DUE A C - S

Nous n'avons pas fait figurer cette bande, généralement fixée dans les fréquences très basses (600 - 800 cm^{-1}), à côté de celles dues à C = S, car elle revêt pour nous une importance moins grande pour l'attribution des structures des dérivés de la thiazolidine. Elle est, en effet, commune à tous les dérivés qui possèdent une liaison C - S intracyclique. Cependant, cette bande qui est retrouvée dans tous les composés acycliques, mercaptans, sulfones,

sulfoxydes... y est signalée comme de faible intensité alors que dans nos hétérocycles elle est au contraire intense et aigüe.

Les résultats expérimentaux sont réunis dans le tableau XXIII.

Tableau XXIII

Composés	Bande C – S en cm^{-1}
Rhodanine	690
Dérivé potassique de la rhodanine	680
Méthyl-3 rhodanine	750
Phényl-3 rhodanine	700
Benzylidène-5 rhodanine	680
Phényl-3 benzylidène-5 rhodanine	690
Pseudothiohydantoïne	710
Dioxo-2-4 thiazolidine	720
Phényl-3 thiazolidone-4	700

VIII - ABSORPTIONS DUES A DIVERS GROUPEMENTS PARTICULIERS

1/ Phényl

Parmi les composés étudiés nous avons signalé à plusieurs reprises ceux possèdant des groupements phényl ou benzyl. NAKANISHI indique que de nombreuses bandes peuvent être rapportées au cycle benzénique :

- 1500 et 1600 cm^{-1} dues au noyau, avec en général une bande plus aigüe à 1500 qu'à 1600.

Des bandes à 1580 cm^{-1} apparaissent quand un groupement phényl est conjugué avec des groupes insaturés ou porteurs d'une paire d'électrons libres.

- 700 à 900 cm^{-1} en rapport avec le nombre d'H adjacents sur le groupe phényl.

- vers 3000 cm^{-1} plusieurs bandes νCH souvent faibles, et de 1660 à 2000, 2 à 6 bandes νCH souvent faibles également.

Nous n'avons pu attribuer avec certitude toutes les bandes correspondant aux vibrations indiquées ci-dessus. On peut cependant repérer par comparaison avec les dérivés dépourvus de substituants benzéniques, les bandes suivantes (tableau XXIV).

Tableau XXIV

Composés	Bandes phényl en cm^{-1}		
Phényl-3 rhodanine	760	1500	1600
Phényl-3 benzylidène-5 rhodanine	730-760	1495	1600
Benzylidène-5 rhodanine	765	1495	1605
Phényl-3 thiazolidone-4	760	1490	1600
Phényl-3 nitroso-5 rhodanine	740	1490	1605

Comme nous l'avons indiqué dans le paragraphe 7, la bande aromatique à 1600 cm^{-1} pourrait être confondue avec celle due aux vibrations de la double

liaison C = C. Cependant, cette dernière est toujours située à des fréquences inférieures à 1600 cm^{-1}, contrairement à la bande due au phényl.

2/ Groupement CH-N=O ou C=N-OH

En dehors de la bande caractéristique du C = N que nous avons envisagée plus haut (1650 - 1700 cm^{-1}), nous devons retrouver, si la structure de dérivé isonitrosé en 5 est exacte, une bande νOH (3500 à 3650 cm^{-1}) et νN-O (930 - 960 cm^{-1}). Par contre, s'il s'agit d'un composé nitrosé vrai, nous allons observer une vibration de valence N = O (1500 - 1600 cm^{-1}).

En fait, nous remarquons, avec la nitroso-5 rhodanine, une bande à 3350 cm^{-1} et une autre à 1015 et avec la phényl-3 nitroso-5 rhodanine des bandes à 3500 et 1020 cm^{-1} qui n'existent dans aucun autre dérivé de la thiazolidine étudié.

Par contre, il n'y a pas d'absorption entre 1500 et 1600 cm^{-1} pour les dérivés nitrosés. On peut ainsi confirmer la structure des dérivés isonitrosés en indiquant que la bande ν-N-O est ici déplacée vers les fortes fréquences, comme on l'observe avec les quinones monoximes (975 à 1075 cm^{-1}) qui possèdent la structure = C - N = O^{+}H (44). Dans nos exemples il n'y a pas de double liaison conjuguée, mais un C = O voisin $-\underset{\underset{O}{\|}}{C} - C = N - OH$

IX - CONCLUSIONS SUR L'ETUDE DES DERIVES THIAZOLIDINIQUES PAR SPECTROGRAPHIE INFRA-ROUGE

L'examen systématique des différentes possibilités d'absorption des divers groupements et liaisons des hétérocycles étudiés, nous permet d'expliciter la plupart des bandes intenses rencontrées dans les spectres I. R. A titre d'exemple, nous reproduisons ci-dessous (fig. 30, 31, 32, 33) les spectres correspondant respectivement à la rhodanine, à son dérivé potassique, à la dioxo-2-4 thiazolidine, et à la phényl-3 nitroso-5 rhodanine, avec l'attribution des bandes telle que nous l'avons développée dans les paragraphes précédents.

La spectrographie infra-rouge nous parait présenter un grand intérêt dans l'étude des composés thiazolidiniques envisagés. Elle permet en effet, d'attribuer aux nouveaux composés obtenus par des réactions chimiques ou électrochimiques, une structure déterminée.

On peut en effet prévoir les caractères suivants :

1/ *Présence d'un groupement C = O* : par la bande très intense à 1720 ± 30 cm^{-1}, dont la position est d'ailleurs légèrement modifiée par d'autres substituants et en particulier par l'existence en 2 d'un C = S, C = O, C = NH ou CH_2

2/ *Présence d'un groupement C = S* : par la bande caractéristique à 1060 ± 40 cm^{-1} confirmée par une seconde absorption vers 1220 ± 30 cm^{-1}

3/ *Présence d'une structure thiouréide* $-\underset{\underset{S}{\|}}{C} - N$ qui existe en particulier dans les rhodanines, avec un groupement C = S en 2, avec une bande intense et bien isolée à 1440 ± 20 cm^{-1}

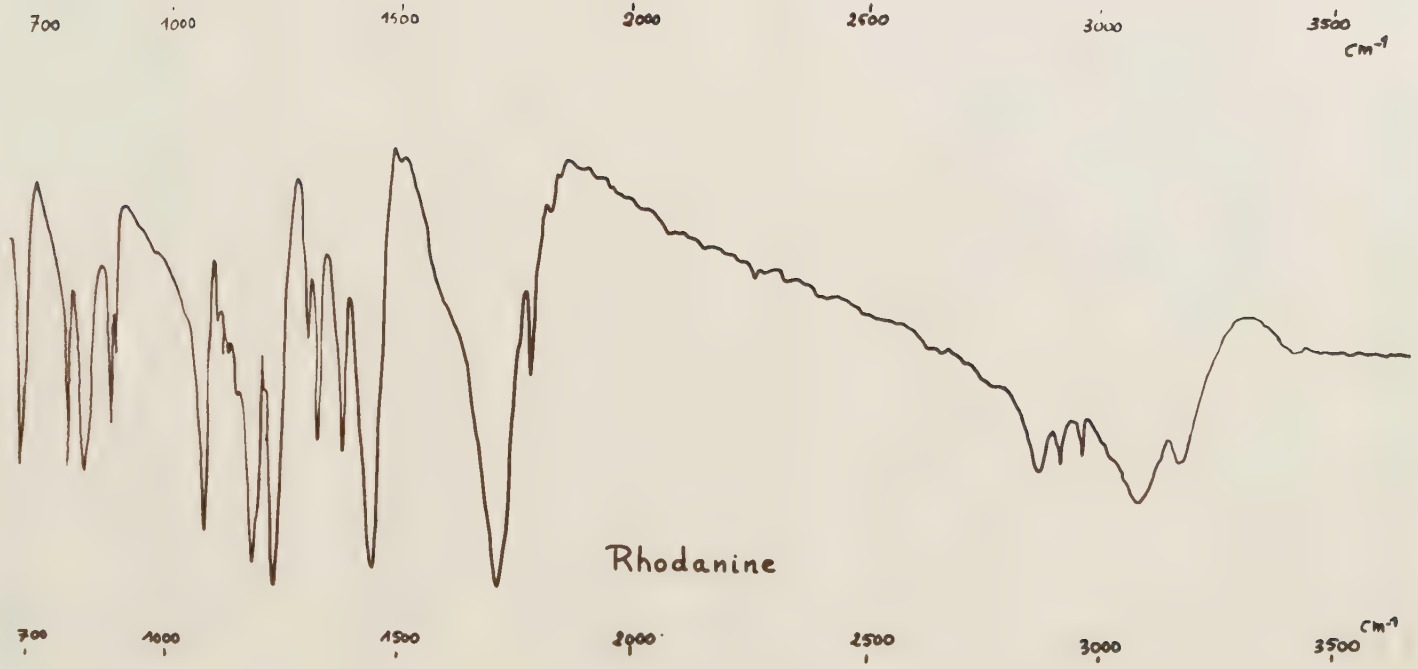

700
1000
1500
2000
2500
3000
3500
cm-1
Rhodanine
700
1000
1500
2000
2500
3000
3500
cm-1

Fig. 30

700
1000
1500
2000
2500
3000
3500
cm⁻¹
Dérivé potassique de la rhodanine

Fig. 31

Fig. 32

700
1000
1500
2000
2500
3000
3500 cm⁻¹
Phényl-3 nitroso-5 rhodanine

Fig. 33

4/ *Présence de liaisons C - S intracycliques ou extracycliques* caractérisées par des bandes aigües et assez intenses à des fréquences basses : 700 ± 20 cm^{-1}

5/ *Existence de substitutions en 3*

a) Par l'absence de bandes N-H : dans le cas des rhodanines, par exemple à 3060 ± 20 cm^{-1}, alors que les bandes N-C demeurent à 1350 ± 30 cm^{-1}.

b) Par la présence de bandes caractéristiques du substituant :

α) S'il s'agit d'un groupement phényl par exemple on a des bandes à 750 (± 20), 1490 (± 10), 1600 (± 10) cm^{-1}.

β) S'il s'agit d'un groupement aliphatique $N-CH_2-R$, on a une bande à 2900 ± 30 cm^{-1}.

6/ *Existence de substitutions en 5 (avec double liaison)*

a) Par l'apparition de bandes C = C à 1690 ± 25 cm^{-1} ou de bandes C = N pour les dérivés nitrosés à 1660 - 1700 cm^{-1}

b) Par modification des bandes C = O (abaissement de la fréquence de 10 à 30 cm^{-1})

c) Par apparition de bandes propres aux substituants. Pour le grougement benzénique, par exemple, on a les bandes indiquées précédemment. Pour les groupements isonitrosés, on relève les vibrations νOH (3350 - 3500) et νN-O (1015 - 2020 cm^{-1}).

7/ *Existence d'additions sur le groupement C - S en 2*

a) Par la disparition des bandes C = S et $-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-N$

b) Par l'apparition des bandes C = N

c) Par l'apparition de bandes particulières au substituant (par exemple $S-CH_3$ vers 2600 - 2700 cm^{-1}).

Nous proposons en résumé, les zones suivantes du spectre comprenant les bandes caractéristiques (fig. 34).

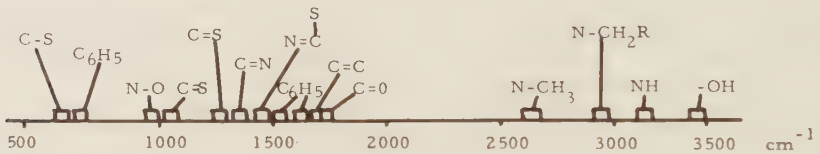
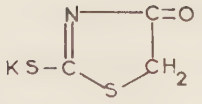


Figure 34

Rappelons que la spectrographie infra-rouge nous a permis d'expliquer les problèmes de structure dans les exemples suivants :

1/ Dérivé potassique de la rhodanine auquel nous avons attribué la structure suivante :



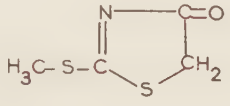
car pas de bandes C = S, ni N – C – ; mais des bandes C = O, C = N, C – S
                                  ‖
                                  S

(voir chapitre II)

2/ Action de ce dérivé potassique sur le sulfate de méthyle.

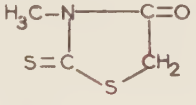
Selon les conditions opératoires on obtient 2 dérivés de formule brute identique. Dans l'un il n'y a pas de bandes C = S, ni N – C – mais par contre
                                                                                                                                ‖
                                                                                                                                S

des bandes C = O, C = N, C – S, S – CH_3. Il s'agit du dérivé :



Dans l'autre on a C = S, N – C –, C = O, N – CH_3, mais par contre pas de
                          ‖
                          S

bandes S – CH_3, ni C = N. Il y a eu migration du groupement CH_3 sur l'azote avec formation de méthyl-3 rhodanine :



3/ Réduction de la phényl-3 rhodanine par l'hydrogène naissant :

La disparition des bandes C = S et N – C montre que la réduction a eu
                                          ‖
                                          S

lieu sur le C = S (et non sur le C = O dont la bande est conservée) avec départ du S et formation de CH_2 en 2.

A l'aide de ces quelques exemples, nous pensons avoir montré l'intérêt de la spectrographie infra-rouge dans l'étude des dérivés de la thiazolidine et plus particulièrement pour l'établissement de la structure des composés nouveaux préparés par synthèse ou obtenus au cours des réactions électrochimiques.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

L'étude de dérivés de la thiazolidine, que nous avons effectuée grâce essentiellement à des techniques électrochimiques et spectroscopiques, nous a permis d'obtenir un ensemble de résultats concernant d'une part la structure et les propriétés physicochimiques, d'autre part les propriétés chimiques proprement dites de certains de ces composés.

A - AU POINT DE VUE DE LA STRUCTURE ET DES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

1/ Précisions sur le phénomène de tautomérie 2 – 3, responsable de l'apparition d'une fonction acide en 2 (–SH pour la thioxo-2 oxo-4 thiazolidine (rhodanine) ou –OH pour la dioxo-2-4 thiazolidine). L'ionisation de cet acide, révèlée par la valeur de son pK, est fonction de la nature du substituant en 5 qui peut, selon les cas, augmenter ou diminuer l'acidité ;

2/ Mise en évidence d'une seconde acidité, rendue possible par la tautomérie 4 – 5 qui révèle une forme $-\underset{\underset{\|}{}}{C}-OH$, acide faible, titrable par acidimétrie en milieu non aqueux ;

3/ Caractérisation d'un troisième atome d'hydrogène mobile (en 5) titrable par acidi-argentimétrie : la mobilité des 2 H en 5 explique la facilité des réactions de condensation ;

4/ Détermination des propriétés électrochimiques des rhodanines par polarographie, électrolyse à potentiel fixé et coulométrie montrant :

a) la réductibilité de la rhodanine et de ses N- dérivés, à l'électrode à goutte de mercure, en 2 étapes à 2e portant sur le C = S en 2 et conduisant d'abord à $-CH-SH$, puis à $-CH_2$ par désulfuration avec formation de H_2S. Cette réduction cathodique est facilitée (diminution de $E_{\frac{1}{2}}$) par une substitution en 3 ou en 5 et dépend de la nature du substituant.

b) la réactivité anodique de la rhodanine, due vraisemblablement à la réaction avec le mercure de l'électrode du –SH en 2 résultant de la tautomérie 2 – 3, et à l'adsorption sur l'électrode du dérivé R – S Hg ainsi formé ;

c) les propriétés particulières des dérivés substitués sur le carbone 5, possédant une double liaison responsable d'une vague de réduction à 2e dont $E_{\frac{1}{2}}$ est inférieur à celui des vagues dues au C = S et variable avec la nature du substituant en 5. Cette dernière influe aussi, parfois considérablement, sur le $E_{\frac{1}{2}}$ des vagues dues au C = S.

Les dérivés isonitrosés en 5 présentent des propriétés spéciales qui les apparentent aux oximes : réduction à 4e conduisant à l'amine primaire, mais selon un processus variable avec le pH (réduction en 2 étapes à 2e en milieu alcalin) ;

d) l'influence du pH sur le $E_{\frac{1}{2}}$ des vagues de réduction des rhodanines substituées ou non en 5, observation classique mais accompagnée en outre d'une diminution du courant de diffusion attribué à la tautomérie 2 – 3, la variation du pH modifiant le rapport des formes N – C = S et N = C – S^- ;

5/ Précisions concernant l'influence de la structure de la molécule sur les spectres U. V. et I. R.

a) l'étude des spectres U. V. en fonction du pH et des substituants en 3 et en 5 permet de déterminer les groupements responsables de l'absorption (C = S en 2, C = O en 2 et 4, C = C en 5).

b) l'examen comparatif des spectres I. R. révèle les bandes caractéristiques des C = O (en 2 et 4) ; du C = S en 2 (et du groupement thiouréide – N – C = S) ; des NH, N–R, ou N–Ar en 3 ; des liaisons C = C extracycliques en 5 et C–S, C–N, C = N intracycliques ; des groupements particuliers dont N–OH, $-C_6H_5$...

L'intérêt des résultats de l'analyse spectroscopique U. V. et I. R. réside essentiellement dans la possibilité de détermination assez facile de la structure d'un nouveau composé de la série étudiée.

Nous avons pu en particulier utiliser cette possibilité à l'occasion de la préparation de quelques nouvelles thiazolidines.

B - AU POINT DE VUE DES REACTIONS CHIMIQUES

1/ En dehors des améliorations apportées aux synthèses de dérivés déjà connus, mais que nous avons du préparer pour en poursuivre l'étude physico-chimique, de nouveaux modes d'obtention ont pu être proposés :

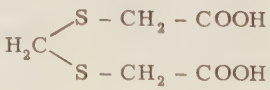
a) synthèse directe de dérivés substitués en 3 à partir de rhodanate alcalin R – SK, (limitée actuellement à celle de la méthyl-3 rhodanine, mais susceptible de développements) ;

b) préparation par voie potentiométrique de dérivés alcalins de la rhodanine et de la thioxo-2 hydantoïne, puis emploi comme réactifs des composés ainsi obtenus ;

c) préparation par nitrosation directe de dérivés rhodaniniques isonitrosés en 5 et synthèse par condensation de dérivés aliphatiques en 5 (butylidène - et heptylidène -)

2/ En outre, des précisions sur des propriétés chimiques connues ont pu être apportées :

a) réduction de la rhodanine par l'hydrogène naissant, portant sur le C = S en 2, avec formation d'aldéhyde formique, d'acide thioglycolique et de leur produit de condensation



b) réactions d'addition sur le C = S en 2, avec formation de S-dérivés ($S - CH_3$, $S - CH_2 - COOH$, $S - CH_2 - C_6H_5$) suivie, dans certaines conditions, d'une migration sur l'azote en 3 (formation de méthyl-3 rhodanine);

c) réaction de transformation du C = S en C = O en 2 permettant le passage isostérique de la rhodanine à l'acide sénevolacétique ;

d) possibilités de scission de l'hétérocycle en milieu alcalin, grâce à une étude cinétique conduite par voie polarographique, entrainant l'emploi de nouveaux agents alcalins pour l'obtention, avec des rendements accrus, d'acides α-thiol acryliques.

Ainsi l'apport de méthodes physicochimiques dans l'étude des dérivés de la thiazolidine permet non seulement de préciser certaines réactivités que les seules méthodes chimiques n'avaient pu jusqu'alors révéler, mais encore de préparer des composés nouveaux ou de réaliser des réactions difficiles à effectuer par la chimie classique (dérivés -CH-SH en 2, saturation de la double liaison en 5, dérivés - NHOH en 5...)

C'est dire assez l'intérêt présenté par les méthodes électrochimiques, complétées par des observations spectroscopiques, pour une meilleure connaissance d'une série de composés hétérocycliques particulièrement réactifs.

BIBLIOGRAPHIE

(1) ANDREASCH R., Berichte 1880 - *13* - 1422

(2) ANDREASCH R., Berichte 1889 - *31* - 137

(3) ANDREASCH R., ZIPSER A., Monatsch - 1904 - *25* - 159

(4) ANDREASCH R., Monatsch - 1908 - *29* - 399

(5) ANDREASCH R., Monatsch - 1928 - *49* - 122

(6) ARAPIDES L., Ann. 1888, *249* - 27

(7) AWAD W.I., GADALLAH A., J. Org. chem. 1961 - *26* - 591

(8) BERTON A., Meth. physiques d'étude des structures moléculaires, SEDES ed. p. 73

(9) BONGARTZ J., Berichte - 1886 - *21* - 483

(10) BOURDAIS J., CUGNIER F., PAIN J.C., CHABRIER P., Bull. Soc. Chim. Fr. 1959 - 500

(11) BRDICKA R., Coll. Czechoslov. chem. Communs. 1947 - *12* - 138, 213 et 337

(12) BREZINA M., ZUMAN P., Polarography in Medecine, Biochemisty and pharmacy, Interscience ed. 1958 p. 777

(13) BREZINA M., ZUMAN P., Polarography in ... p. 312

(14) BREZINA M., ZUMAN P., Polarography in ... p. 470

(15) BREZINA M., ZUMAN P., Polarography in ... p. 731

(16) BROWN F.C., BRADSCHER L.K., MOSER B.F., FORESTER S., J. org. chem. 1959 - *24* - 1056

(17) BUCK J.S., LEONARD C.S., J. Am. Chem. Soc. 1925 - *47* - 1998

(18) BUTSCHER E., Monatsch - 1911 - *32* - 9

(19) CHARLOT G., BADOZ-LAMBLING J., TREMILLON B. Les réactions électrochimiques Masson ed. 1959 p. 143

(20) CHARLOT G., BADOZ-LAMBLING J., TREMILLON B. Les réactions électrochimiques Masson ed. 1959 p. 149

(21) CHARLOT G., BADOZ-LAMBLING J., TREMILLON B. Les réactions électrochimiques p. 263

(22) CHIEN-PEN LO, J. Am. Chem. Soc. 1958 - *80* - 3466

(23) CLAESSON I., Ber. 1877 - *10* - 1349

(24) DAINS I. B., IRVIN R., HARREL C. G., J. Am. Chem. Soc. 1921 - *43* - 613

(25) DIXON A. E., J. Chem. Soc. London 1897 - *71* - 617

(26) DREUX C., GIRARD M. L., SOUCHAY P., C. R. Acad. Sc. Paris, 1966 - *262* - 1565

(27) EVERS F., Berichte 1888 - *21* - 962

(28) FLETT M. S. C., J. Chem. Soc. 1952 - 347

(29) FLEURY M., Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, 522

(30) FÖRSTER F., Berichte 1888 - *21* - 1865

(31) GAUTIER J. A., PELLERIN F., PINEAU J., Ann. Pharm. Franç. 1958 - *16* - 625

(32) GAUTIER J. A., MIOCQUE M., Bull. Soc. Chim. Fr. 1958 - 467

(33) GENDELMANN L., Monatsch 1922 - *43* - 537

(34) GIRARD M. L., Thèse Doct. Etat (Pharmacie) PARIS 1941.

(35) GIRARD M. L., Thèse Doct. es Sciences - PARIS 1954.

(36) GIRARD M. L., DREUX C., C. R. Acad. Sc. Paris - 1965 - *260* - 2225

(37) GRANACHER C., Helv. Chim. Acta. - 1922 - *5* - 387

(38) GRANACHER C., Helv. Chim. Acta. - 1922 - *5* - 610

(39) GRANACHER C., GERO M., OFNER A., KLOPFENSTEIN A., SCHLATTER E., Helv. Chim. Acta 1923 - *6* - 458

(40) GRANACHER C., MAHAL A., Helv. Chim. Acta 1923 - *6* - 467

(41) GUEPET A., PIGANIOL P., CARAYON-GENTIL A., CHABRIER P., Bull. Soc. Chim. Fr. 1965 - 224

(42) GUY J., La physicochimie et l'étude des structures moléculaires (Extr. du cours chimie Ecole polytechnique (1958 - 1959)

(43) GUY J., Meth. phys. d'étude des structures moléculaires, SEDES ed.

(44) HADZI D., J. Chem. Soc. 1956 - 2725

(45) HANTSCH A., WEBER S. H., Ber. 1887 - *20* - 3127

(46) HANŮS V., Proc. Intern. Congrès Polaro. (1st Congrès Prague) 1951 - *3* - 132

(47) HEILBRONNER E., Chimia 1954 - *8* - 97

(48) HOLMBERG B., J. Prakt. Chem. 1905 - *71* - 264

(49) HOLMBERG B., Berichte 1906 - *39* - 3069

(50) HOLMBERG B., J. Prakt. Chem. 1909 - *79* - 253

(51) HOLMBERG B., J. Prakt. Chem. 1911 - *84* - 650

(52) HOLMBERG B., MATTISON, Ann. Chem. 1907 - *353* - 125

(53) JAHODA F. G., Collec. Czechoslov. Chem. Communs. 1935 - 7 - 415

(54) JOHNSON T. B., AMBLER S. A., Am. Chem. J. 1912 - *48* - 197

(55) JONES R. V., HENZE H. R., J. Am. Chem. Soc. 1942 - *64* - 1699

(56) JULIAN P. L., STURGIS B. M., J. Am. Chem. Soc. 1935 - *57* - 1126

(57) KANE P. O., J. Electroanal. Chem. 1961 - *2* - 152

(58) KANOLT C. W., J. Am. Chem. Soc. 1907 - *29* - 1402

(59) KNOTT E. B., J. Chem. Soc. 1954 - 1482 et 1490

(60) KNOTT E. B., J. Chem. Soc. 1956 - 1644

(61) KOLTHOFF I. M., BARNUM L. J., Am. Chem. Soc. 1940 - *62* - 3061

(62) KÖRNER H., Berichte 1908 - *41* - 1903

(63) LECOMTE J., C. R. Acad. Sc. PARIS 1955, *240*, 415

(64) LECOMTE J. - Le rayonnement infra-rouge - Tome 2, Gauthier - Villars 1949

(65) LOZAC'H N., LEGRAND L., BIGNEBAT N., Bull. Soc. Chim. Fr. 1964 - 3247

(66) MECKE R., LUTTRINGHAUSS A., Chem. Ber. 1957 - *90* -975

(67) MENCZEL S., Z. Physik. Chem. 1927 - *125* - 161

(68) MIOLATTI A., Ann. 1891 - *262* - 82

(69) MIOLATTI A., Gazz. Chim. Ital. 1893 - *23* - 90

(70) NAKANISHI K., Infrared absorption spectroscopy - Practical - Holden Day ed. 1964

(71) NENCKI M., J. Prakt. Chem. 1877 - *16* - 1

(72) NICOLET B. H., BATE L. F., J. Am. Chem. Soc. 1927 - *49* - 2064

(73) Organic Synthèses - Collect. Vol. IV - 751

(74) PELLERIN F., Bull. Soc. Chim. Fr. 1962 - 2319

(75) PESEZ M., POIRIER P., Méthodes et réactions de l'analyse organique, Masson ed. 1954 Vol. 3 p. 58

(76) REDEMAN C. E., ICKE R. N., ALLES G. A., - Org. Synthèses Vol. 27 - 73

(77) REYNAUD R., MOREAU R., Bull. Soc. Chem. 1964

(78) SEAGERS W. S., ELVING P. J., Proc. Intern. Congrès Polaro. (1st Congrès Pragues) 1951 - *1* - 281

(79) SOUCHAY P., Chimie Anal. 1959 - *41* - 445

(80) SOUCHAY P., GRAIZON M., Chimie Anal. 1954 - *36* - 85

(81) SOUCHAY P., SER S., J. Chim. Phys. 1952 - *49* - 172

(82) WHEELER H. L., BARNES B., Am. Chem. J. 1900 - *24* - 60

(83) WHEELER H. L., JOHNSON T. B., J. Am. Chem. Soc. 1902 - *24* - 680

(84) WHEELER H. L., JOHNSON T. B., Am. Chem. J. 1902 - *28* - 121

(85) WIEMANN J. PASCAL Y., CHUCHE J. - Relations entre la structure et les propriétés physiques, Masson ed. 1965

(86) WILL W., Berichte 1882 - *15* - 338 et 1309

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

LA SPECTROFLUORIMETRIE ; APPLICATION A L'ETUDE DES DERIVES INDOLIQUES BIOLOGIQUEMENT ACTIFS

Vu et approuvé :
Paris, le 9 novembre 1966
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
M. ZAMANSKY

Vu
et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie
de Paris,
J. ROCHE

IMPRIMERIE LOUIS-JEAN
Ouvrages scientifiques
TYPO-OFFSET
GAP (Hautes-Alpes)
Dépôt légal n° 366
1966